

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės
EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės
EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės
Šviesiai mėlyna, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 90 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės
Vidutinio mėlynumo, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 180 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės
Tamsiai mėlyna, ovali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė su nuožulniais kraštais ir įspaudais (NVR – vienoje pusėje ir 360 – kitoje). Apytiksliai tabletės matmenys 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį) sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui tiems pacientams, kuriems negalima vartoti deferoksamino, arba jei šis preparatas nesukelia pakankamo efekto, t. y.:

- nuo 2 iki 5 metų vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo dažni kraujo perpylimai (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
- suaugusiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
- suaugusiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems kitomis anemijomis.

EXJADE taip pat skirtas lėtinio geležies pertekliaus gydymui, kai reikia gydymo chelatais ir kai negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio, 10 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems kraujo perpylimų nereikalaujančiais talasemijos sindromais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą EXJADE pradėti ir gydyti gali tik gydytojas, turintis lėtinio geležies pertekliaus šalinimo patirties.

Dozavimas

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Rekomenduojama pradėti gydyti maždaug po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) eritrocitų masės (EM) perpylimo, arba kai klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad yra lėtinis geležies perteklius pvz., feritino koncentracija serume $> 1\ 000$ $\mu\text{g/l}$. Reikia apskaičiuoti dozę (mg/kg) ir ją suapvalinti iki panašiausios visos tabletės dozotės.

Gydymo geležį sujungiančiais preparatais tikslai yra pašalinti kraujo perpylimų metu patekusią geležį ir, jeigu reikia, sumažinti anksčiau susidariusį geležies perteklių.

Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra deferazirokso, ES tiekiami plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmacinėmis formomis ir parduodami skirtingais prekiniais pavadinimais kaip alternatyvūs EXJADE generiniai vaistiniai preparatai. Dėl skirtingo farmakokinetinio profilio, reikia skirti 30 % mažesnes EXJADE plėvele dengtų tablečių dozes, palyginti su rekomenduojamomis EXJADE disperguojamųjų tablečių dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė Rekomenduojamos dozės, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

	Plėvele dengtos tabletės	Transfuzijos	Serumo feritinas
Pradinė dozė	14 mg/kg per parą	Po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) EM	ar > 1000 µg/l
Alternatyvios pradinės dozės	21 mg/kg per parą	> 14 ml/kg EM per mėnesį (apie > 4 vienetus per mėnesį suaugusiam pacientui)	
	7 mg/kg per parą	< 7 ml/kg EM per mėnesį (apie < 2 vienetus per mėnesį suaugusiam pacientui)	
Pacientams, sėkmingai gydomiems deferoksaminu	Viena trečioji deferoksamino dozės		
Stebėseną			Kas mėnesį
Tikslinio lygio ribos			500-1000 µg/l
Koregavimo veiksmi (kartą per 3-6 mėnesius)	Didinimas 3,5-7 mg/kg per parą Iki 28 mg/kg per parą		> 2500 µg/l
	Mažinimas 3,5-7 mg/kg per parą Pacientams, gydytiems > 21 mg/kg per parą dozėmis		≤ 2500 µg/l
	- Kai tikslas pasiektas		500-1000 µg/l
Maksimali dozė	28 mg/kg per parą		
Apsvarstyti nutraukimą			< 500 µg/l

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė yra 14 mg/kg kūno svorio per parą.

Pacientams, kuriems reikia sumažinti padidėjusią geležies koncentraciją organizme ir kuriems perpilama daugiau nei 14 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį (maždaug > 4 vienetai per mėnesį suaugusiajam), pradinė EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė gali būti 21 mg/kg per parą.

Pacientams, kuriems nereikia mažinti geležies koncentracijos organizme ir kuriems perpilama mažiau nei 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį (maždaug < 2 vienetų per mėnesį suaugusiajam), pradinė EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė gali būti 7 mg/kg per parą. Reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę padidinti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurie jau sėkmingai gydomi deferoksaminu, pradinės EXJADE plėvele dengtų tablečių dozės skaitinė reikšmė atitinka vieną trečiąją deferoksamino dozės (pvz., jei pacientas vartojo po 40 mg/kg per parą deferoksamino 5 dienas per savaitę ar atitinkamą dozę, gydymą galima keisti pradine 14 mg/kg per parą EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė). Jeigu apskaičiuota paros dozė yra mažesnė nei 14 mg/kg kūno svorio, reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę didinti (žr. 5.1 skyrių).

Dozės koregavimas

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume ir, jei reikia, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozę koreguoti kas 3-6 mėnesius, atsižvelgiant į tai, kaip kinta feritino koncentracija serume. Dozę koreguoti galima laipsniškai, po 3,5-7 mg/kg, atsižvelgiant į individualaus paciento atsaką ir gydymo tikslą (palaikomas gydymas ar pertekliaus mažinimas). Pacientams, kuriems 21 mg/kg kūno svorio dozė nesukelia pakankamo poveikio (pvz., jei serumo feritino koncentracija išlieka nuolatos didesnė kaip 2 500 µg/l ir ilgainiui neturi tendencijos mažėti), galima apsvarstyti ir skirti iki 28 mg/kg kūno svorio dozę. Šiuo metu dar trūksta duomenų iš klinikinių tyrimų apie ilgalaikio didesnių kaip 30 mg/kg kūno svorio EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių vartojimo veiksmingumą ir saugumą (264 pacientai po dozės didinimo buvo stebimi vidutiniškai 1 metus). Jei vartojant iki 21 mg/kg kūno svorio dozę hemosiderozė kontroliuojama tik labai prastai (plėvele dengtų tablečių farmacinė forma ekvivalentiška 30 mg/kg disperguojamosioms tabletėms), tolesnis dozės didinimas (iki didžiausios 28 mg/kg kūno svorio dozės) gali nepadėti pasiekti patenkinamos būklės kontrolės, todėl gali reikėti apsvarstyti alternatyvaus gydymo pasirinkimą. Jei vartojant didesnę kaip 21 mg/kg kūno svorio dozę nepasiekiami patenkinama kontrolė, toliau gydyti tokiais dozėmis nereikėtų, o kai įmanoma reikėtų apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Nerekomenduojama vartoti didesnių nei 28 mg/kg dozių, nes yra nedaug gydymo didesnėmis dozėmis už šią patirties (žr. 5.1 skyrių).

Kai didesnėmis kaip 21 mg/kg kūno svorio dozėmis gydomiems pacientams pasiekiami būklės kontrolė (pvz., jei serumo feritino koncentracija išlieka nuolatos $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$ ir ilgainiui turi tendenciją mažėti), reikėtų apsvarstyti dozės mažinimo po 3,5-7 mg/kg kūno svorio galimybę. Pacientams, kurių serume feritino koncentracija pasiekė tikslinį lygį (paprastai tarp 500 ir 1 000 µg/l), reikėtų apsvarstyti dozės mažinimo po 3,5-7 mg/kg kūno svorio galimybę taip, kad serumo feritino koncentracija būtų palaikoma tikslinio lygio ribose ir būtų sumažinta chelatų perdozavimo rizika. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l, reikia spręsti, ar laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

Gydymą chelatais reikia pradėti tik tuomet, kai akivaizdus geležies perteklius (geležies koncentracija kepenyse [GKK] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ sausos masės arba feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 800 µg/l). GKK rodmuo yra pirmaeilis geležies pertekliaus nustatymo metodas, todėl šį rodmenį reikėtų nustatyti, kai tik įmanoma. Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra deferazirokso, ES tiekiami plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių farmacinėmis formomis ir parduodami skirtingais prekiniais pavadinimais kaip alternatyvūs EXJADE generiniai vaistiniai preparatai. Dėl skirtingo farmakokinetinio profilio, reikia skirti 30 % mažesnes EXJADE plėvele dengtų tablečių dozes, palyginti su rekomenduojamomis EXJADE disperguojamųjų tablečių dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

2 lentelė Rekomenduojamos dozės pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

	Plėvele dengtos tabletės	Geležies koncentracija kepenyse (GKK)*		Feritino koncentracija serume
Pradinė dozė	7 mg/kg per parą	≥ 5 mg Fe/g sausos masės	ar	> 800 $\mu\text{g/l}$
Stebėseną				Kas mėnesį
Koregavimo veiksmai	Didinimas	≥ 7 mg Fe/g sausos masės	ar	> 2000 $\mu\text{g/l}$
(kartą per 3-6 mėnesius)	Mažinimas	< 7 mg Fe/g sausos masės	ar	≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	3,5-7 mg/kg per parą			
Maksimali dozė	14 mg/kg per parą			
	Suaugusiems pacientams			
	7 mg/kg per parą			
	Vaikams			
	7 mg/kg per parą	nevertintas	ir	≤ 2000 $\mu\text{g/l}$
	Tiek suaugusiems pacientams, tiek vaikams			
Nutraukimas		< 3 mg Fe/g dw	ar	< 300 $\mu\text{g/l}$
Sumažinimas		Nerekomenduojamas		

*GKK yra priimtinausias būdas geležies pertekliui nustatyti.

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, yra 7 mg/kg kūno svorio per parą.

Dozės koregavimas

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Kas 3-6 mėnesius reikėtų svarstyti vaistinio preparato dozės didinimo poreikį, dozę didinti laipsniškai po 3,5-7 mg/kg kūno svorio, jeigu paciento GKK rodmuo yra ≥ 7 mg Fe/g sausos masės arba jeigu feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 2 000 $\mu\text{g/l}$ ir neturi tendencijos mažėti, o pacientas gerai toleruoja vaistinio preparato vartojimą. Didesnių kaip 14 mg/kg kūno svorio EXJADE plėvele dengtų tablečių dozių vartoti nerekomenduojama, kadangi nėra tokių vaistinio preparato dozių vartojimo patirties pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai.

Suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, kuriems nenustatytas GKK rodmuo bei kuriems feritino koncentracija serume yra $\leq 2 000$ $\mu\text{g/l}$, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozė neturėtų būti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio.

Pacientams, kuriems pradėta skirti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozė ir kuriems GKK rodmuo tapo mažesnis kaip 7 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume tapo $\leq 2 000$ $\mu\text{g/l}$, vaistinio preparato dozę reikia sumažinti iki 7 mg/kg kūno svorio ar dar mažesnės.

Gydymo nutraukimas

Kai pasiekiamas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo (GKK < 3 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume < 300 $\mu\text{g/l}$), gydymą reikia nutraukti. Neturima duomenų apie gydymo atnaujinimą pacientams, kuriems vėl pradeda kauptis geležies po to, kai buvo pasiektas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo, todėl kartotinai gydyti nerekomenduojama.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥65 metų)

Senyviems pacientams rekomenduojamos tokios pat dozės, kaip nurodyta aukščiau. Klinikinių tyrimų duomenimis, senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų), todėl juos reikėtų atidžiau stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gali prireikti koreguoti preparato dozę.

Vaikų populiacija

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius:

Vaikams nuo 2 iki 17 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, rekomenduojamos dozės yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Nustatant dozę reikia atsižvelgti į laikui bėgant kintančią vaiko kūno masę.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, susidaro mažesnė koncentracija nei suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių). Šiai grupei pacientų gali reikėti didesnių dozių nei suaugusiesiems. Tačiau pradinė dozė turi būti tokia pati kaip ir suaugusiųjų, po to ją galima laipsniškai keisti pagal individualų poreikį.

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai:

Vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, EXJADE plėvele dengtų tablečių dozės neturėtų viršyti 7 mg/kg kūno svorio. Šiems pacientams būtina atidžiau stebėti GKK rodmenį ir feritino koncentraciją serume, kad būtų išvengta chelatų perdozavimo (žr. 4.4 skyrių). Be kas mėnesį atliekamo feritino koncentracijos serume tyrimo, kas tris mėnesius reikia nustatyti GKK rodmenį, kai feritino koncentracija serume yra $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Vaikai nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus:

EXJADE saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas

EXJADE tyrimai nebuvo atlikti pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, grupėje, todėl jo negalima vartoti pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra $< 60 \text{ ml/min}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas

EXJADE nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), vaistinio preparato dozę reikia žymiai sumažinti ir po to palaipsniui didinti iki 50 % rekomenduojamos gydymo dozės pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). EXJADE reikia atsargiai skirti tokiems pacientams. Visiems pacientams reikia tikrinti kepenų funkciją prieš pradėdant gydymą, kas 2 savaites pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio metu ir paskui kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti užgeriant trupučiu vandens. Pacientams, kurie negali nuryti visų tablečių, plėvele dengtos tabletės gali būti susmulkintos ir vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa, o ne paruošiama vėlesniam vartojimui.

Plėvele dengtas tabletes reikia gerti vieną kartą per parą, geriausia kiekvieną dieną tuo pačiu laiku ir gali būti vartojamos nevalgius arba lengvo užkandžio metu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Deriniai su kitais geležį sujungiančiais preparatais, kadangi nenustatytas tokių derinių saugumas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcija

Deferazirokso tyrimai atlikti tik pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume pagal amžiaus grupę buvo normali.

Klinikinių tyrimų metu maždaug 36 % pacientų 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjo kreatinino koncentracija serume ir kartais viršydavo viršutinę normos ribą. Šie pakitimai priklausė nuo dozės. Maždaug dviem trečdaliams pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo padidėjusi, be dozės pakeitimo ši koncentracija grįžo į mažesnę lygį už buvusį 33 % padidėjimą. Likusiam trečdaliui pacientų padidėjusi kreatinino koncentracija serume ne visada sumažėjo sumažinus dozę arba laikinai nutraukus gydymą. Kai kuriais atvejais, kreatinino koncentracijos serume stabilizacija buvo pastebėta tik po dozės sumažinimo. Po deferazirokso patekimo į rinką gauta pranešimų apie ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinių preparatą pateikus į rinką, pranešta apie kelis atvejus, kai dėl blogėjančios inkstų veiklos išsivystė inkstų nepakankamumas, dėl kurio pacientams laikinai ar nuolatos reikėjo skirti dializes.

Priežastis, kodėl didėja kreatinino koncentracija serume, kol kas neaiški. Ypatinę dėmesį reikia skirti pacientų, kurie kartu vartoja inkstų funkciją bloginančių vaistinių preparatų, ir pacientų, kurie yra gydomi didelėmis deferazirokso dozėmis ir/ar nedažniais kraujo perpylimais (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį arba < 2 vienetus per mėnesį suaugusiajam), kreatinino koncentracijos serume vertinimui. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, preparato EXJADE disperguojamųjų tablečių dozę padidinus iki daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio, nepageidaujamo poveikio inkstams atvejų nepadaugėjo, tačiau negalima atmesti padidėjusios tokio poveikio inkstams rizikos vartojant didesnes kaip 21 mg/kg kūno svorio plėvele dengtų tablečių dozes.

Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama du kartus nustatyti kreatinino koncentraciją serume.

Kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą (suaugusiesiems apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault ar MDRD formulę, o vaikams – pagal Schwartz formulę) ir/ar cistatino C koncentraciją plazmoje **pirmąjį mėnesį nuo gydymo EXJADE (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) pradžios ar po dozės pakeitimo reikia nustatyti kas savaitę prieš gydymą, o vėliau – kartą per mėnesį**. Didesnė komplikacijų rizika gali būti pacientams, kuriems anksčiau yra buvę inkstų sutrikimų, ir pacientams, kurie vartoja inkstų funkciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia atidžiai stebėti, kad pacientai, kuriems prasidėjo viduriavimas ar vėmimas, gautų pakankamą skysčių kiekį.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atsiradimą deferazirokso gydymo metu. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija. Rūgščių-šarmų pusiausvyra turi būti stebima šiose populiacijose, jei tai kliniškai reikalinga. Reikia apsvarstyti EXJADE gydymo nutraukimą pacientams, kuriems pasireiškia metabolinė acidozė.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkios formos inkstų tubulopatijos (pavyzdžiui, *Fankoni* sindromo) bei inkstų nepakankamumo ir dėl jų pasireiškiančios hiperamoneminės encefalopatijos sukeltų sąmonės sutrikimų atvejus deferazirokso vartojusiems pacientams (daugiausia vaikams). Pacientams, kuriems gydymo EXJADE metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją.

3 lentelė Dozės koregavimas ir gydymo nutraukimas, atsižvelgiant į inkstų funkcijos duomenis

	Kreatinino koncentracija serume		Kreatinino klirensas
Prieš pradant gydymą	Du kartus (2x)	ir	Vieną kartą (1x)
Negalima vartoti			< 60 ml/min
Stebėseną			
- Pirmąjį gydymo mėnesį ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą)	Kas savaitę	ir	Kas savaitę
- Vėliau	Kas mėnesį	ir	Kas mėnesį
Paros dozės supažinimas iki 7 mg/kg per parą (plėvele dengtų tablečių), <i>jei šie inkstų parametrai yra nustatyti du kartus iš eilės ir nėra priskirta kitų priešasčių</i>			
Suaugusieji pacientai	> 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės	ir	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (< 90 ml/min)
Vaikai	> VNR pagal amžiaus grupę**	ir (arba)	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (90 ml/min) (< 90 ml/min)
Po dozės sumažinimo, nutraukus gydymą, jei			
Suaugusieji ir vaikai	Išlieka > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės	ir (arba)	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (< 90 ml/min)
*ANR: apatinė normos riba **VNR: viršutinė normos riba			

Po pertraukos gydymą galbūt bus vėl galima pradėti atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją.

Jei pakinta inkstų kanalėlių funkciją atspindinčių žymenų lygis ir (ar) tai svarbu kliniškai, reikia taip pat spręsti, ar dozę mažinti, ar laikinai nutraukti gydymą:

- proteinurija (turi būti nustatoma prieš gydymą ir vėliau kas mėnesį)
- gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime (tiriami prireikus).

Pranešta apie pasireiškusių inkstų tubulopatijų atvejus, daugiausia beta talasemija sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie buvo gydyti EXJADE.

Pacientą turi konsultuoti inkstų ligų specialistas ir galima svarstyti dėl tolesnių specialiųjų tyrimų (pvz., inkstų biopsijos), jei, nepaisant dozės sumažinimo ir nutraukimo:

- kreatinino koncentracija serume išlieka reikšmingai padidėjusi ir
- nuolat nenormaliai pakitę kiti inkstų funkcijos žymenys (pvz., proteinurija, Fankoni sindromas).

Kepenų funkcija

Deferaziroksu gydomiems pacientams pastebėtas kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, gauta pranešimų apie pasireiškusius kepenų nepakankamumo, kartais pasibaigusio mirtimi, atvejus. Deferaziroksu gydomiems pacientams, ypač vaikams, gali pasireikšti sunkių sutrikimų, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų. Pacientams, kuriems gydymo Exjade metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją. Reikia atidžiai palaikyti pakankamą skysčių balansą tiems pacientams, kuriems pasireiškia dehidrataciją sukeliančių reiškinį (pavyzdžiui, viduriavimas ar vėmimas), ypač ūminėmis ligomis sergantiems vaikams. Dauguma kepenų nepakankamumo atvejų registruota pacientams, kurie sirgo sunkiomis gretutinėmis ligomis, įskaitant lėtines kepenų ligas (tokias, kaip cirozė ir hepatitą C) ir pasireiškus daugiam organų nepakankamumui. Negalima atmesti galimybių, kad deferaziroksas yra vienas iš šių komplikacijų sukeliančių ar ją sunkinančių veiksnių (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama prieš pradėdant gydymą, o taip pat pirmąjį mėnesį kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį, tirti transaminazių, bilirubino ir šarminės fosfatazės aktyvumą serume. Jeigu transaminazių aktyvumas serume nuolat padidėjęs ir dar didėja ir to negalima paaiškinti kitaip, EXJADE vartojimą reikia nutraukti. Nustačius priežastį, kodėl pakito kepenų funkcijos rodikliai, arba jei rodikliai vėl pasidaro normalūs, galima vėl pradėti atsargiai gydyti mažesne doze ir laipsniškai ją didinti.

EXJADE nerekomenduojama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas (Child-Pugh C klasės) (žr. 5.2 skyrių).

4 lentelė Saugumo stebėjimo rekomendacijų santrauka

Tyrimas	Dažnis
Kreatinino koncentracija serume	Du kartus prieš pradėdant gydymą. Kas savaitę ar pirmąjį mėnesį po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą). Vėliau kas mėnesį.
Kreatinino klirensas ir (arba) cistatino C koncentracija plazmoje	Prieš gydymą. Pirmąjį gydymo mėnesį kartą per savaitę ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą). Vėliau kas mėnesį.
Proteinurija	Prieš gydymą. Vėliau kas mėnesį.
Kiti inkstų kanalėlių funkcijos žymenys (pavyzdžiui, gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime)	Prireikus.
Transaminazių, šarminės fosfatazės aktyvumas bilirubino koncentracija serume	Prieš pradėdant gydymą. Kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį. Vėliau kas mėnesį.
Klausos ir akių ištyrimas	Prieš pradėdant gydymą. Vėliau kasmet.
Kūno svoris, ūgis ir lytinis brendimas	Prieš gydymą. Kasmet vaikų populiacijoje.

Pacientams, kuriems tikėtina trumpa išgyvenamumo trukmė (pvz., kuriems yra didelė mielodisplazinio sindromo pasireiškimo rizika), ypatingai tais atvejais, kai dėl gretutinių ligų gali padažnėti nepageidaujamų reiškinių, EXJADE vartojimo nauda gali būti ribota bei gali būti mažesnė nei keliama rizika. Todėl tokių pacientų nerekomenduojama gydyti EXJADE.

Preparato reikia atsargiai skirti senyviems pacientams, kadangi jiems dažniau pasireiškia nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausoma talasemija, žinoma labai nedaug (žr. 5.1 skyrių). Todėl EXJADE vartojančių vaikų būklę reikia atidžiai stebėti, kad būtų nustatyti nepageidaujamos reakcijos ir geležies pertekliaus simptomai. Be to, prieš pradėdamas skirti gydymą EXJADE vaikams, kuriems yra kraujo perpylimų nereikalaujanti talasemija ir kuriems yra didelis geležies perteklius, gydytojas turi atsižvelgti į tai, jog ilgalaikio vaistinio preparato vartojimo pasekmės šiems pacientams iki šiol nėra žinomos.

Virškinimo trakto sutrikimai

Deferazirokso vartojusiems pacientams, taip pat vaikams bei paaugliams, buvo registruota opų ir kraujavimo iš viršutinio virškinimo trakto aukšto atvejų. Kai kuriems pacientams stebėta daugybinių opų (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie virškinimo trakto opų komplikacijas su perforacija. Taip pat pranešta apie mirtį lėmusius kraujavimo iš virškinimo trakto atvejus, ypatingai senyviems pacientams, kurie sirgo piktybine hematologine liga ir (arba) kurių kraujyje buvo mažas trombocitų skaičius. Gydymo EXJADE metu gydytojai ir pacientai turi atidžiai stebėti, ar nepasireišk opų ir kraujavimo iš virškinimo trakto simptomų. Opėjimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atveju EXJADE vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant atlikti papildomus tyrimus ir skirti gydymą. Atsargumo priemonių reikia gydant pacientus, kurie EXJADE vartoja kartu su medžiagomis, kurios gali sąlygoti opų atsiradimą, pvz., NVNU, kortikosteroidais ar geriamaisiais bisfosfonatais, taip pat antikoagulantų vartojančius pacientus bei tuos, kurių kraujyje trombocitų yra mažiau kaip $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (žr. 4.5 skyrių).

Odos sutrikimai

Gydymo EXJADE metu gali atsirasti odos išbėrimų. Išbėrimas dažniausiai išnyksta savaime. Jeigu prireikia nutraukti gydymą, išnykus išbėrimui gydymą galima vėl pradėti nuo mažesnės dozės, laipsniškai ją didinant. Sunkiais atvejais gydymą galima pradėti kartu trumpai duodant geriamųjų steroidinių hormonų. Pranešta apie pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Jeigu įtariama bet kuri SONR, EXJADE vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato daugiau nevertoti. Prieš skiriant vaistinį preparatą, pacientai turi būti informuoti apie sunkius odos reakcijų požymius ir simptomus, bei atidžiai stebimi.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Deferazirokso vartojantiems pacientams stebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksinės reakcijos ir angioedema), dauguma jų pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus tokioms reakcijoms reikia nutraukti gydymą EXJADE ir imtis atitinkamų gydymo priemonių. Dėl anafilaksinio šoko rizikos, deferazirokso negalima pakartotinai skirti pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.3 skyrių).

Rega ir klausos

Užregistruota klausos (pablogėjusi klausos) ir regos (lęšiuko drumstis) sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti klausą ir regą (atlikti fundoskopiją) prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu (kas 12 mėnesių). Gydymo metu nustačius sutrikimų rekomenduojama sumažinti dozę ar nutraukti gydymą.

Kraujo sutrikimai

Vaistinių preparatų patekus į rinką, gauta pranešimų apie leukopeniją, trombocitopeniją ar pancitopeniją (ar apie šių citopenijų paūmėjimą) ir anemijos pablogėjimas pacientams, gydytiems deferaziroksu. Daugelis šių pacientų jau anksčiau turėjo hematologinių susirgimų, kurie dažnai buvo susiję su kaulų čiulpų susilpnėjimu. Tačiau būklės pagerėjimas ar pasunkėjimas gali būti neišvengiamas. Pacientams, kuriems išsivystė neaiškios kilmės citopenija, turi būti įvertintas gydymo nutraukimas.

Kita

Tam, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą, rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad išvengti chelatų perdozavimo rizikos (žr. 4.2 skyrių). Gydymo didelėmis dozėmis metu ir kai feritino koncentracija serume yra artima tikslinio lygio ribai, rekomenduojama sumažinti vaistinio preparato dozę arba atidžiau stebėti inkstų ir kepenų funkciją bei feritino koncentraciją serume. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l (kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius) arba mažesnė kaip 300 µg/l (kai yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai), reikia spręsti, ar nutraukti gydymą.

Kreatinino, feritino ir transaminazių koncentracijos serume tyrimų rezultatus reikia užrašyti ir reguliariai vertinti, kokia yra pokyčių tendencija.

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.8 skyrių). Tačiau gydant vaikus, kuriems yra transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, profilaktiškai reikia prieš gydymą ir reguliariai (kas 12 mėnesių) matuoti jų kūno masę, ūgį ir stebėti lytinį brendimą.

Žinoma sunkaus geležies pertekliaus komplikacija – širdies funkcijos sutrikimas. Reikia tikrinti ilgai EXJADE gydomų pacientų, kuriems yra sunkus geležies perteklius, širdies funkciją.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Deferazirokso ir kitų geležį sujungiančių preparatų derinio vartojimo saugumas nenustatytas. Todėl jo negalima vartoti kartu su kitais geležį sujungiančiais preparatais (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su maistu

Nustatytas deferazirokso plėvele dengtų tablečių C_{max} padidėjimas (iki 29 %) vartojant kartu su riebiu maistu. EXJADE plėvele dengtas tabletes reikia gerti arba nevalgius, arba lengvo užkandžio metu, geriau visada tuo pačiu dienos metu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Medžiagos, galinčios mažinti EXJADE sisteminę ekspoziciją

Deferazirokso metabolizmas priklauso nuo UGT (uridindifosfatgliukuronosiltransferazė) fermentų. Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso (vienkartinę 30 mg/kg disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su stipriu UGT induktoriumi rifampicinu (kartotinėmis 600 mg per parą dozėmis), deferazirokso ekspozicija sumažėjo 44 % (90 % PI: 37 %-51 %). Todėl EXJADE skiriant kartu su stipriais UGT induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, ritonaviru), gali sumažėti EXJADE veiksmingumas. Vartojant tokį derinį ir nustojus jį vartoti reikia tirti feritino koncentraciją serume ir prireikus koreguoti EXJADE dozę.

Tyrimo, kurio metu buvo nustatomas pakartotinio enterohepatinio ciklo mastas, duomenimis, cholestiraminas reikšmingai sumažino deferazirokso ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su midazolamu ir kitomis CYP3A4metabolizuojamomis medžiagomis,

Tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir midazolamo (CYP3A4 substrato), midazolamo ekspozicija sumažėjo 17 % (90 % PI: 8 %-26 %). Klinikinėje praktikoje šis poveikis gali būti stipresnis. Todėl, dėl galimo veiksmingumo sumažėjimo, deferaziroksą reikia atsargiai vartoti su CYP3A4 metabolizuojamais junginiais (pvz., ciklosporinu, simvastatinu, hormoniniais kontraceptiniais preparatais, bepridiliu, ergotaminu).

Sąveika su repaglinidu ir kitomis CYP2C8 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus deferazirokso (po 30 mg/kg per parą disperguojamųjų tablečių) skiriant kartu su vienkartinę 0,5 mg CYP2C8 substrato repaglinido doze, pastarojo AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 2,3 karto (90 % PI [2,03-2,63]) ir 1,6 karto (90 % PI [1,42-1,84]). Kadangi vaistinių preparatų sąveika skiriant didesnę kaip 0,5 mg repaglinido dozę netirta, deferazirokso reikia vengti vartoti kartu su repaglinidu. Jei tokį derinį skirti būtina, reikia atidžiai stebėti pacientų būklę ir gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP2C8 substratų, pvz., paklitakselio, sąveikos galimybes.

Sąveika su teofilinu ir kitomis CYP1A2 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso kaip CYP1A2 inhibitorių (kartotinę 30 mg/kg per parą disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su CYP1A2 substratu teofilinu (vienkartinę 120 mg doze) teofilino ekspozicija AUC padidėjo iki 84 % (90 % PI: 73 %-95 %). Vienkartinės dozės C_{max} įtakos neturėjo, bet ilgai gydant teofilino C_{max} gali padidėti. Todėl, nerekomenduojama skirti deferazirokso kartu su teofilinu. Jei deferaziroksas ir teofilinas vartojami kartu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų sekti teofilino koncentraciją ir sumažinti šio vaistinio preparato dozę. Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP1A2 substratų sąveikos. Medžiagoms, kurias daugiausiai metabolizuoja CYP1A2 ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., klozapinas, tizanidinas) tinka tokios pat rekomendacijos, kaip teofilinui.

Kita informacija

Deferazirokso vartojimas kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais preparatais formaliai netirtas. Nors deferazirokso afinitetas aliuminiui yra mažesnis nei geležiai, deferazirokso tablečių nerekomenduojama vartoti kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais preparatais.

Kartu su deferaziroksu vartojant medžiagų, kurios gali saktinti opų atsiradimą, pvz., NVNU (įskaitant dideles acetilsalicilo rūgšties dozes), kortikosteroidų ar geriamųjų bisfosfonatų, gali didėti toksinio poveikio virškinimo traktui rizika (žr. 4.4 skyrių). Kartu su deferaziroksu skiriant antikoagulantų, taip pat gali didėti kraujavimo iš virškinimo trakto rizika. Deferazirokso vartojant kartu su šiomis medžiagomis, būtina atidžiai stebėti paciento būklę.

Kartu su deferaziroksu vartojant busulfano, nustatyta padidėjusi busulfano ekspozicija (AUC rodmuo), tačiau šios sąveikos mechanizmas lieka neaiškus. Jei įmanoma, reikėtų ištirti bandomosios busulfano dozės farmakokinetikos rodiklius (AUC, klirensu rodmenis), kad būtų galima koreguoti dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie deferazirokso vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė tam tikrą toksinį poveikį reprodukcijai, kai buvo duodamos patelei toksinės preparato dozės (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dėl atsargumo rekomenduojama EXJADE nevertoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veikimą (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms EXJADE, rekomenduojama taikyti papildomą arba alternatyvius ne hormoninius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Gyvūnų tyrimų metu nustatyta, kad didelis kiekis deferazirokso greitai patenka į motinos pieną. Jokio poveikio jaunikliams nepastebėta. Nežinoma, ar deferazirokso patenka į moters pieną. Vartojant EXJADE žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Gyvūnų tyrimuose nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EXJADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia nedažna nepageidaujama reakcija – galvos svaigimas, turi atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Trumpa saugumo informacija

Suaugusiuosius ir vaikus klinikinių tyrimų metu ilgai gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis, dažniausiai pasireiškė šios reakcijos: virškinimo trakto sutrikimai (dažniausiai pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas) ir odos išbėrimas – maždaug 7 % pacientų. Viduriavimas dažniau buvo vaikams nuo 2 iki 5 metų bei senyviems pacientams. Šios reakcijos priklauso nuo dozės, dažniausiai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo, paprastai laikinos ir dauguma išnyksta tęsiant gydymą.

Klinikinių tyrimų metu, priklausomai nuo dozės, kreatinino koncentracija serume padidėjo maždaug 36 % pacientų, nors daugumai išliko normos ribose. Vidutinis kreatinino klirensas sumažėjimas buvo pastebėtas tiek vaikams, tiek suaugusiesiems pacientams, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius pirmaisiais gydymo metais, tačiau yra įrodymų, kad tai papildomai nesumažėja vėlesniais gydymo metais. Gauta pranešimų apie padidėjusį kepenų transaminazių aktyvumą. Rekomenduojama atlikti inkstų ir kepenų saugumo stebėsenos tyrimus. Klausos (klausos sumažėjimo) ir akių (lęšiuko drumsties) sutrikimai yra nedažni, todėl taip pat rekomenduojama kasmet atlikti tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant EXJADE, gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnis	Pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , anemijos pablogėjimas ¹ ,
nežinomas:	neutropenija ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis	Padidėjusio jautrumo reakcijos (taip pat anafilaksinės reakcijos bei
nežinomas:	angioneurozinė edema) ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnis	Metabolinė acidozė ¹
nežinomas:	

Psichikos sutrikimai

Nedažni: Nerimas, sutrikęs miegas

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: Galvos skausmas

Nedažni: Galvos svaigimas

Akių sutrikimai

Nedažni: Katarakta, makulopatija

Reti: Regos nervo uždegimas

Ausų ir labirintų sutrikimai

Nedažni: Kurtumas

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Gerklų skausmas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, meteorizmas, dispepsija

Nedažni: Kraujavimas iš virškinimo trakto, skrandžio opa (įskaitant daugybines opas), dvylikapirštės žarnos opa, gastritas

Reti: Ezofagitas

Dažnis: Virškinimo trakto perforacija¹, ūminis pankreatitas¹

nežinomas:

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Nedažni: Hepatitas, tulžies pūslės akmenligė

Dažnis: Kepenų nepakankamumas^{1,2}

nežinomas:

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Išbėrimas, niežulys

Nedažni: Pigmentacijos sutrikimai

Reti: Vaistinių preparatų sukelti odos išbėrimai su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)

Dažnis: Stevens-Johnson sindromas¹, padidėjusio jautrumo vaskulitas¹,

nežinomas: dilgėlinė¹, daugiaformė eritema¹, plikimas¹, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)¹

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

Dažni: Proteinurija

Nedažni: Inkstų kanalėlių sutrikimai² (įgytas Fankoni sindromas), gliukozurija

Dažnis: Ūminis inkstų nepakankamumas^{1,2}, tubulointerstinis nefritas¹,

nežinomas: inkstų akmenligė¹, inkstų kanalėlių nekrozė¹

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Nedažni: Karščiavimas, edema, nuovargis

¹ Nepageidaujamos reakcijos registruotos preparatui jau esant rinkoje. Duomenys gauti remiantis spontaniniais pranešimais, todėl ne visada įmanoma tiksliai įvertinti reakcijų dažnį ir galimą priežastinį ryšį su vaistinio preparato vartojimu.

² Gauta pranešimų apie sunkias formas, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Maždaug 2 % pacientų rasta tulžies akmenų ir susijusių tulžies sistemos sutrikimų. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kaip nepageidaujama vaistinio preparato reakcija, registruotas 2 % pacientų. Nedažnai (0,3 %) transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau nei 10 kartų, lyginant su viršutine normos riba, tai galėjo rodyti hepatitą. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, pacientams, vartojusiems deferazirokso, stebėtas kepenų nepakankamumas, kartais mirtinas (žr. 4.4 skyrių). Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atvejus. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėta sunkių ūminio pankreatito atvejų, kurie nebuvo dokumentuoti kaip pagrindinės tulžies pūslės ir latacų būklės. Kaip ir vartojant kitus geležį sujungiančius preparatus, nedažnai deferazirokso vartojantiems pacientams susilpnėjo klausos aukšto dažnio garsams ar pasireiškė lęšiuko drumstis (ankstyva katarakta) (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino klirensas, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Atlikus 2 102 suaugusiųjų ir vaikų, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių iki penkerių metų dviejuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir keturiuose atviruoju būdu atliktuose tyrimuose, duomenų retrospektyvinę metaanalizę, nustatyta, kad per pirmuosius vaistinio preparato vartojimo metus vidutinis kreatinino klirensas suaugusiems pacientams sumažėjo 13,2 % (95 % PI: nuo -14,4 % iki -12,1 %; n=935), vaikams – 9,9 % (95 % PI: nuo -11,1 % iki -8,6 %; n=1 142). 250 pacientams, kurių būklė buvo stebima iki penkerių metų, vėlesniais metais tolesnio vidutinio kreatinino klirenso mažėjimo nenustatyta.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

1 metų trukmės tyrimo metu pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius (vartojusiems 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę per parą), dažniausiai pasireiškusios su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (9,1 %), išbėrimas (9,1 %) ir pykinimas (7,3 %). Gauta pranešimų apie pakitusią kreatinino koncentraciją serume ir pakitusias kreatinino klirenso reikšmes atitinkamai, 5,5 % ir 1,8 % atvejų. Buvo pranešta, kad 1,8 % pacientų kepenų transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau kaip 2 kartus, palyginti su pradiniu, ir daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą.

Vaikų populiacija

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.4 skyrių).

2 iki 5 metų amžiaus vaikams dažniau negu vyresniems pacientams gauta pranešimų apie viduriavimą.

Apie inkstų tubulopatiją daugiausia buvo pranešta vaikams ir paaugliams, kuriems beta talasemija gydyta deferaziroksu. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, didelė dalis metabolinės acidozės atvejų pasireiškė vaikams, sergantiems *Fankoni* sindromu.

Buvo pranešta apie ūminio pankreatito atvejus, ypač vaikų ir paauglių tarpe.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ankstyvieji ūminio perdozavimo simptomai yra poveikis virškinimui, pvz., pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų veiklos sutrikimo atvejus, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir kreatinino kiekį kraujyje, kai rodikliai atsistatydavo nutraukus gydymą. Klaidingai paskirta vienkartinė 90 mg/kg dozė sukėlė *Fankoni* sindromą, kuris išnyko po gydymo.

Specifinio priešnuodžio deferaziroksui nėra. Perdozavimui gydyti gali būti taikomos tiek standartinės procedūros, tiek ir atitinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – geležį sujungiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – V03AC03

Veikimo mechanizmas

Deferaziroksas yra geriamasis chelatus sudarantis preparatas, ypač selektyvus geležies (III) jonams. Tai tridentatinis ligandas, jo afinitetas geležiai yra didelis, junginius su ja sudaro santykiu 2:1. Deferaziroksas skatina geležies išsiskyrimą, daugiausia su išmatomis. Deferazirokso afinitetas cinkui ir variui yra mažas, jis nemažina šių metalų koncentracijos serume.

Farmakodinaminis poveikis

Geležies pusiausvyros metabolizmo tyrimo metu talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo geležies perteklius, vartojo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10, 20 ir 40 mg/kg per parą ir vidutiniškai per parą buvo pašalinama atitinkamai 0,119 mg Fe/kg, 0,329 mg Fe/kg ir 0,445 mg Fe/kg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai buvo atliekami su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis (toliau vadinama „deferaziroksu“). Lyginant su deferazirokso disperguojamųjų tablečių farmacine forma, deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozė yra 30 % mažesnė už deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, ją suapvalinus iki panašiausios visos tabletės dozės (žr. 5.2 skyrių).

Deferazirokso tyrimai atlikti dalyvaujant 411 suaugusiųjų (≥16 metų) ir 292 vaikams (nuo 2 iki < 16 metų), kuriems dėl kraujo perpylimo buvo lėtinis geležies perteklius. 52 vaikai buvo nuo 2 iki 5 metų amžiaus. Kraujo perpylimų reikėjo dėl beta talasemijos, pjautuvinės anemijos ir kitų įgimtų ar įgytų anemijų (mielodisplazijos sindromo [MDS], Diamond-Blackfan sindromo, aplazinės anemijos ir kitų labai retų anemijų) atveju.

Beta talasemija sergantys suaugusieji ir vaikai, kuriems buvo dažnai perpilama kraujo, vienerius metus vartojo po 20 mg/kg ir 30 mg/kg deferazirokso preparato disperguojamosiomis tabletėmis per parą; per tą laiką sumažėjo bendrieji geležies kiekio organizme rodikliai; geležies koncentracija kepenyse sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie -0,4 mg Fe/g ir -8,9 mg Fe/g kepenų audinio (bioptato sausos masės), o feritino koncentracija serume sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie -36 μg/l ir -926 μg/l. Gydamiesi tokiais dozėmis geležies šalinimo ir suvartojimo santykis buvo atitinkamai 1,02 (rodo gryną geležies balansą) ir 1,67 (rodo gryną geležies pašalinimą). Deferaziroksas sukėlė panašų atsaką šalinant geležies perteklių ir kitomis anemijomis sergantiems pacientams. Vienerius metus vartojant po 10 mg/kg disperguojamųjų tablečių per parą, geležies kiekis kepenyse ir feritino koncentracija kraujyje gali išlikti stabili ir susidaryti grynos geležies pusiausvyra, jei kraujo perpilama nedažnai ar atliekamas pakaitinis perpylimas. Kas mėnesį nustatoma feritino koncentracija serume atspindėjo geležies kiekio kepenyse kitimą; tai rodo, kad pagal feritino koncentraciją serume galima spręsti apie gydymo efektyvumą. Yra nedaug klinikinių duomenų (29 pacientų, kurių širdies funkcija pradžioje buvo normali), kai MR tyrimais nustatyta, kad vienerius metus gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10-30 mg/kg per parą, sumažėjo geležies kiekis širdyje (vidutiniškai MR T2* padidėjo nuo 18,3 milisekundžių iki 23,0 milisekundžių).

Pagrindinio lyginamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 586 beta talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, pagrindinės visos pacientų populiacijos duomenų analizė parodė, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis nemažiau efektyvus už deferoksamina. Šio tyrimo *post hoc* analizė parodė, kad pacientų, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (20 ir 30 mg/kg) arba deferoksamina (nuo 35 iki ≥ 50 mg/kg), pogrupyje pasiekti nemažesnio efektyvumo kriterijai. Tačiau pacientų, kurių geležies koncentracija buvo < 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (5 ir 10 mg/kg) arba deferoksamina (nuo 20 iki 35 mg/kg), pogrupyje nemažesnio efektyvumo kriterijai nebuvo pasiekti, kadangi neatitiko dviejų metalus sujungiančių preparatų dozės. Šis neatitikimas susidarė todėl, kad deferoksamina vartojusiems pacientams buvo leista ir toliau vartoti tą dozę, kurią jie vartojo iki tyrimo, net ir tada, kai ji buvo didesnė už protokole nurodytąją. Šiame tyrime dalyvavo 56 jaunesni kaip 6 metų pacientai, 28 iš jų vartojo deferazirokso disperguojamųjų tablečių.

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis gali būti toks pat efektyvus kaip ir deferoksaminas, kai dozių santykis yra 2:1 (t. y. deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi pusei deferoksamino dozės skaitinės reikšmės). Deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozių santykis gali būti įvertintas 3:1 (t. y. deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi vienai trečiąjai deferoksamino dozės). Tačiau šios dozavimo rekomendacijos nebuvo vertintos perspektyvinių tyrimų metu.

Be kita ko, įvairiomis retomis anemijomis ar pjautuvine anemija sergantiems pacientams, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės iki 20 ir 30 mg/kg sumažino geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume panašiai tiek pat, kiek ir beta talasemija sergantiems pacientams.

Placebu kontroliuojamame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime dalyvavo 225 pacientai, kuriems nustatytas MDS (mažos/vidutinės-1 rizikos) ir kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius. Tyrimo rezultatai rodo, kad deferaziroksas turi teigiamą poveikį išgyvenamumo be įvykių rodmeniui (angl. *event-free survival, EFS*; t. y. jungtinei vertinamajai baigčiai, apimančiai nemirtinus širdies ar kepenų reiškinius) bei feritino koncentracijai serume. Saugumo pobūdis buvo pastovus, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai, sergantys MDS.

5 metų trukmės stebėjimo tyrimo metu, 267 vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus (įtraukimo į tyrimą metu), kurie dėl tranfuzinės hemosiderozės vartojo deferazirokso, Exjade saugumo ir toleravimo pobūdis vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus, palyginti su bendra suaugusiųjų ir vyresnių vaikų populiacija, kliniškai reikšmingai nesiskyrė, įskaitant 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjusią kreatinino koncentraciją serume, kuri viršijo viršutinę normos ribą (3,1 %), ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą, kuris daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (4,3 %). Gauta pavienių pranešimų apie padidėjusio ALT ir aspartataminotransferazės aktyvumo atvejus, atitinkamai 20,0 % ir 8,3 % iš 145 pacientų, kurie baigė tyrimą.

Tyrimo metu, siekiant įvertinti deferazirokso plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumą, 173 suaugusieji ir vaikai, kurie sirgo su perpylimu susijusia talasemija ar mielodisplaziniu sindromu, buvo gydomi 24 savaites. Buvo pastebėtas panašus plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumo pobūdis.

Atviro 1:1 atsitiktinių imčių tyrimo metu, 224 vaikams nuo 2 metų iki < 18 metų amžiaus, kurie sirgo su perpylimu susijusia anemija ir geležies pertekliumi, buvo vertinamas deferazirokso granulių farmacinės formos, lyginat su disperguojamųjų tablečių farmacine forma atitikimas gydymui, veiksmingumas ir saugumas. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (142, 63,4 %) sirgo didžiąja beta talasemija, 108 (48,2 %) pacientams anksčiau nebuvo taikyta geležies chelatų terapija (ICT) (amžiaus mediana 2 metai, 92,6 % nuo 2 iki < 10 metų) ir 116 (51,8 %) pacientų anksčiau buvo gydyti ICT (amžiaus mediana 7,5 metų, 71,6 % nuo 2 iki < 10 metų), iš kurių 68,1 % anksčiau buvo skirtas deferaziroksas. Pacientų, kurie anksčiau negydyti ICT, po 24 gydymo savaičių atitikties rodiklis buvo atitinkamai 84,26 % ir 86,84 % deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir deferazirokso granulių

vartojusiųjų grupėje, todėl pirminės analizės metu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Panašiai nepastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vidutinių serumo feritino (SF) reikšmių pokyčių, lyginant su pradiniais abiejose gydymo grupėse (171,52 µg/l [95 % PI: 517,40, 174,36] disperguojamųjų tablečių [DT] ir 4,84 µg/l [95 % PI: -333,58, 343,27] granulių farmacinės formos, skirtumas tarp vidurkių [granulės – DT] 176,36 µg/l [95 % PI: 129,00, 481,72], dvipusė p reikšmė = 0,25). Tyrimo metu nustatyta, kad deferasirokso granulių ir deferasirokso disperguojamųjų tablečių tinkamumas gydymui ir veiksmingumas skirtingais laiko momentais (24 ir 48 savaitės) nesiskyrė. Granulių ir disperguojamųjų tablečių saugumo profilis iš esmės buvo panašus.

Pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius, gydymo deferasirokso disperguojamosiomis tabletėmis poveikis įvertintas atlikus 1 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą. Šio tyrimo metu buvo lyginamas dviejų skirtingų deferasirokso disperguojamųjų tablečių dozavimo režimų (skiriant pradinę 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio dozes, po 55 pacientus kiekvienoje grupėje) ir atitinkamo placebo (56 pacientams) veiksmingumas. Į tyrimą buvo įtraukti 145 suaugusieji ir 21 vaikas. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo geležies koncentracijos kepenyse (GKK) rodiklio pokytis po 12 gydymo mėnesių, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vienas iš antrinių veiksmingumo rodiklių buvo feritino koncentracijos serume pokytis nuo pradinių reikšmių iki ketvirtąjo gydymo ketvirčio metu nustatytų reikšmių. Skiriant pradinę 10 mg/kg kūno svorio deferasirokso disperguojamųjų tablečių dozę, sumažėjo bendrojo geležies kiekio organizme rodikliai. Deferasirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams geležies koncentracija kepenyse vidutiniškai sumažėjo 3,80 mg Fe/g sausos masės, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 0,38 mg Fe/g sausos masės ($p < 0,001$). Deferasirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams feritino koncentracija serume vidutiniškai sumažėjo 222,0 µg/l, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 115 µg/l ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

EXJADE plėvele dengtos tabletės rodo aukštesnį biologinį prieinamumą, lyginant su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis. Pakoregavus stiprumą, plėvele dengtų tablečių farmacinė forma (360 mg stiprumo) buvo ekvivalentiška EXJADE disperguojamoms tabletėms (500 mg stiprumo), vertinant vidutinį ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivės (AUC) rodiklį, nustatytą nevalgius. C_{max} rodiklis buvo didesnis 30 % (90 % PI: 20,3 %-40,0 %); tačiau klinikinės ekspozicijos bei atsako analizė parodė, kad toks padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Absorbcija

Išgerto deferasirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absorbcijos, kol pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (t_{max}), trukmės mediana yra maždaug 1,5-4 valandos. EXJADE tabletėse esančio deferasirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absoliutus biologinis prieinamumas (AUC) yra maždaug 70 %, palyginti su į veną sušvirkštu preparatu. Absoliutus biologinis prieinamumas plėvele dengtos tabletės nebuvo nustatytas. Biologinis deferasirokso plėvele dengtų tablečių įsisavinimas buvo 36 % didesnis, nei disperguojamųjų tablečių.

Maisto įtakos tyrimo, kurio metu sveikiems savanoriams asmenims buvo skiriama plėvele dengtų tablečių nevalgius arba kartu su nedaug riebalų (riebalai sudarė < 10 % kalorijų) ar daug riebalų (riebalai sudarė > 50 % kalorijų) turinčiu maistu, duomenys parodė, kad AUC bei C_{max} rodikliai nedaug sumažėjo vaistinio preparato skiriant kartu su nedaug riebalų turinčiu maistu (atitinkamai, 11 % ir 16 %). Vaistinio preparato skiriant su daug riebalų turinčiu maistu, AUC bei C_{max} rodikliai padidėjo (atitinkamai, 18 % ir 29 %). C_{max} rodiklio padidėjimas dėl farmacinės formos pasikeitimo ir dėl daug riebalų turinčio maisto poveikio gali sumuotis, todėl rekomenduojama, kad plėvele dengtų tablečių reikia vartoti arba nevalgius, arba kartu su lengvu užkandžiu.

Pasiskirstymas

Deferasiroksas gausiai (99 %) jungiasi su plazmos baltymais, beveik vien tik su serumo albuminiais, jo pasiskirstymo tūris yra mažas – suaugusiųjų organizme maždaug 14 litrų.

Biotransformacija

Pagrindinis deferazirokso metabolizmo kelias yra gliukuronidinimas, po to jis šalinamas su tulžimi. Žarnyne gliukuronidai tikriausiai suyra ir vėl vyksta preparato absorbcija (enterohepatinė apykaita): tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės deferazirokso dozės vartojimo paskyrus kolestimamino, deferazirokso ekspozicija (AUC) sumažėjo 45 %.

Daugiausia deferazirokso gliukuronidinime dalyvauja UGT1A1, mažiau – UGT1A3. Žmogaus organizme CYP450 katalizuojamas (oksidacinis) deferazirokso metabolizmas sudaro nedidelę dalį (apie 8 %). Hidroksišlapalas *in vitro* neslopino deferazirokso metabolizmo.

Eliminacija

Deferaziroksas ir jo metabolitai daugiausiai šalinami su išmatomis (84 % dozės). Per inkstus šalinama nedaug deferazirokso ir jo metabolitų (8 % dozės). Pusinis eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) svyruoja nuo 8 iki 16 valandų. Deferazirokso šalinime su tulžimi dalyvauja pernešėjai MRP2 ir MXR (BCRP).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Deferazirokso C_{max} ir AUC_{0-24h} didėja maždaug proporcingai dozei, kai koncentracija yra pusiausvyrinė. Vartojant kartotines dozes, preparato kumuliacijos faktorius buvo nuo 1,3 iki 2,3.

Pacientų grupės

Vaikai

Po vienkartinių ar kartotinių dozių paauglių (nuo 12 iki ≤ 17 metų) ir vaikų (nuo 2 iki < 12 metų) bendra deferazirokso koncentracija buvo mažesnė nei suaugusiųjų pacientų. Jaunesnių nei 6 metų vaikų organizme koncentracija buvo apie 50 % mažesnė nei suaugusiųjų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

Lytis

Moterų deferazirokso menamas klirensas yra šiek tiek mažesnis (17,5 %) nei vyrų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų (65 metų ar vyresnių) deferazirokso farmakokinetika netirta.

Inkstų ar kepenų pažeidimas

Pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, deferazirokso farmakokinetika netirta. Deferazirokso farmakokinetika nepakito, kai kepenų transaminazių aktyvumas buvo iki 5 kartų didesnis už viršutinę normos ribą.

Klinikinio tyrimo metu skiriant vienkartinės 20 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozes, vidutinė vaistinio preparato ekspozicija pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh A klasės), padidėjo 16 %, o asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), – 76 %, lyginant su ekspozicija asmenims, kurių kepenų veikla buvo normali. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, deferazirokso vidutinis C_{max} rodiklis padidėjo 22 %. Vienam tiriamajam asmeniui, kuriam buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės), vaistinio preparato ekspozicija padidėjo 2,8 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ar galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pagrindiniai nustatyti reiškiniai buvo toksinis poveikis inkstams ir lęšiuko drumstis (katarakta). Panašūs reiškiniai nustatyti ir gyvūnų naujagimiams, ir jaunikliams. Manoma, kad toksinis poveikis inkstams pasireiškė todėl, kad iš gyvūnų, kuriems prieš tai nebuvo geležies pertekliaus, organizmo buvo pašalinta geležis.

Genotoksiškumo tyrimai *in vitro* buvo neigiami (Ames testas, chromosomų aberacijos testas), nors žiurkėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, vartojamas mirtinomis dozėmis deferaziroksas *in vivo* skatino mikrobranduolių susidarymą kaulų čiulpu, bet ne kepenų ląstelėse. Žiurkėms, kurioms buvo geležies perteklius, tokių reiškinių nepastebėta. 2 metų tyrimo metu, kai deferazirokso buvo duodama žiurkėms, ir 6 mėnesių tyrimo metu, kai jo buvo duodama transgeninėms p53+/- heterozigotinėms pelėms, preparatas kancerogeninio poveikio nesukėlė.

Galimas toksinis poveikis reprodukcijai buvo tiriamas žiurkėms ir triušiams. Deferaziroksas nebuvo teratogeniškas, bet didino skeleto vystymosi sutrikimų ir negyvų jauniklių dažnį, kai žiurkių patelėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, buvo duodamos didelės, sunkių toksinių reiškinių sukeliančios dozės. Kitų poveikių vaisingumui ar reprodukcijai deferaziroksas nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Poloksameras

Tabletės plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 4000

Talkas

Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės.

Vienetinėje pakuotėje yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių arba sudėtinėje pakuotėje yra 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. rugpjūčio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXJADE 90 mg granulės paketėlyje
EXJADE 180 mg granulės paketėlyje
EXJADE 360 mg granulės paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

EXJADE 90 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 90 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 180 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 180 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

EXJADE 360 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 360 mg deferazirokso (*deferasiroxum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės paketėlyje (granulės)

Baltos arba beveik baltos granulės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį) sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui tiems pacientams, kuriems negalima vartoti deferoksamino, arba jei šis preparatas nesukelia pakankamo efekto, t. y.:

- nuo 2 iki 5 metų vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo dažni kraujo perpylimai (≥ 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
- suaugusiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems didžiąja beta talasemija, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį),
- suaugusiems ir 2 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems kitomis anemijomis.

EXJADE taip pat skirtas lėtinio geležies pertekliaus gydymui, kai reikia gydymo chelatais ir kai negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio, 10 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems kraujo perpylimų nereikalaujančiais talasemijos sindromais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą EXJADE pradėti ir gydyti gali tik gydytojas, turintis lėtinio geležies pertekliaus šalinimo patirties.

Dozavimas

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Rekomenduojama pradėti gydyti maždaug po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) eritrocitų masės (EM) perpylimo, arba kai klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad yra lėtinis geležies perteklius pvz., feritino koncentracija serume > 1 000 µg/l. Reikia apskaičiuoti dozę (mg/kg) ir ją suapvalinti iki panašiausios viso paketėlio dozotės.

Gydymo geležį sujungiančiais preparatais tikslai yra pašalinti kraujo perpylimų metu patekusių geležį ir, jeigu reikia, sumažinti anksčiau susidariusį geležies perteklių.

Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Dėl skirtingo farmakokinetikos profilio, reikia skirti 30 % mažesnę EXJADE granulių dozę, palyginus su rekomenduojama EXJADE disperguojamųjų tablečių doze (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė Rekomenduojamos dozės, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

	Granulės	Transfuzijos	Serumo feritinas
Pradinė dozė	14 mg/kg per parą	Po 20 vienetų (apie 100 ml/kg) EM	ar > 1000 µg/l
Alternatyvios pradinės dozės	21 mg/kg per parą	> 14 ml/kg EM per mėnesį (apie > 4 vienetus per mėnesį suaugusiam pacientui)	
	7 mg/kg per parą	< 7 ml/kg EM per mėnesį (apie < 2 vienetus per mėnesį suaugusiam pacientui)	
Pacientams, sėkmingai gydomiems deferoksaminu	Viena trečioji deferoksamino dozės		
Stebėseną			Kas mėnesį
Tikslinio lygio ribos			500-1000 µg/l
Koregavimo veiksmi (kartą per 3-6 mėnesius)	Didinimas		> 2500 µg/l
	3,5-7 mg/kg per parą Iki 28 mg/kg per parą		
	Mažinimas		≤ 2500 µg/l
	3,5-7 mg/kg per parą Pacientams, gydytiems > 21 mg/kg per parą dozėmis		
	- Kai tikslas pasiektas		500-1000 µg/l
Maksimali dozė	28 mg/kg per parą		
Apsvarstyti nutraukimą			< 500 µg/l

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė EXJADE granulių dozė yra 14 mg/kg kūno svorio per parą.

Pacientams, kuriems reikia sumažinti padidėjusią geležies koncentraciją organizme ir kuriems perpilama daugiau nei 14 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį (maždaug > 4 vienetai per mėnesį suaugusiajam), pradinė EXJADE granulių dozė gali būti 21 mg/kg per parą.

Pacientams, kuriems nereikia mažinti geležies koncentracijos organizme ir kuriems perpilama mažiau nei 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį (maždaug < 2 vienetų per mėnesį suaugusiajam), pradinė EXJADE granulių dozė gali būti 7 mg/kg per parą. Reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę padidinti (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurie jau sėkmingai gydomi deferoksaminiu, pradinės EXJADE granulių dozės skaitinė reikšmė atitinka vieną trečiąją deferoksamino dozės (pvz., jei pacientas vartojo po 40 mg/kg per parą deferoksamino 5 dienas per savaitę ar atitinkamą dozę, gydymą galima keisti pradine 14 mg/kg per parą EXJADE granulių dozė). Jeigu apskaičiuota paros dozė yra mažesnė nei 14 mg/kg kūno svorio, reikia stebėti paciento atsaką ir, negavus pakankamo efekto, spręsti, ar dozę didinti (žr. 5.1 skyrių).

Dozės koregavimas

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume ir, jei reikia, EXJADE granulių dozę koreguoti kas 3-6 mėnesius, atsižvelgiant į tai, kaip kinta feritino koncentracija serume. Dozę koreguoti galima laipsniškai, po 3,5-7 mg/kg, atsižvelgiant į individualaus paciento atsaką ir gydymo tikslą (palaikomasis gydymas ar pertekliaus mažinimas). Pacientams, kuriems 21 mg/kg kūno svorio dozė nesukelia pakankamo poveikio (pvz., jei serumo feritino koncentracija išlieka nuolatos didesnė kaip 2 500 µg/l ir ilgainiui neturi tendencijos mažėti), galima apsvarstyti ir skirti iki 28 mg/kg kūno svorio dozę. Šiuo metu dar trūksta duomenų iš klinikinių tyrimų apie ilgalaikio didesnių kaip 30 mg/kg kūno svorio EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių vartojimo veiksmingumą ir saugumą (264 pacientai po dozės didinimo buvo stebimi vidutiniškai 1 metus). Jei vartojant iki 21 mg/kg kūno svorio dozę hemosiderozė kontroliuojama tik labai prastai (granulių farmacinė forma ekvivalentiška 30 mg/kg disperguojamosioms tabletėms), tolesnis dozės didinimas (iki didžiausios 28 mg/kg kūno svorio dozės) gali nepadėti pasiekti patenkinamos būklės kontrolės, todėl gali reikėti apsvarstyti alternatyvaus gydymo pasirinkimą. Jei vartojant didesnę kaip 21 mg/kg kūno svorio dozę nepasiekiami patenkinama kontrolė, toliau gydyti tokiais dozėmis nereikėtų, o kai įmanoma reikėtų apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybes. Nerekomenduojama vartoti didesnių nei 28 mg/kg dozių, nes yra nedaug gydymo didesnėmis dozėmis už šią patirties (žr. 5.1 skyrių).

Kai didesnėmis kaip 21 mg/kg kūno svorio dozėmis gydomiems pacientams pasiekiami būklės kontrolė (pvz., jei serumo feritino koncentracija išlieka nuolatos $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$ ir ilgainiui turi tendenciją mažėti), reikėtų apsvarstyti dozės mažinimo po 3,5-7 mg/kg kūno svorio galimybę. Pacientams, kurių serume feritino koncentracija pasiekė tikslinį lygį (paprastai tarp 500 ir 1 000 µg/l), reikėtų apsvarstyti dozės mažinimo po 3,5-7 mg/kg kūno svorio galimybę taip, kad serumo feritino koncentracija būtų palaikoma tikslinio lygio ribose ir būtų sumažinta chelatų perdozavimo rizika. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l, reikia spręsti, ar laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

Gydymą chelatais reikia pradėti tik tuomet, kai akivaizdus geležies perteklius (geležies koncentracija kepenyse [GKK] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ sausos masės arba feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 800 µg/l). GKK rodmuo yra pirmaeilis geležies pertekliaus nustatymo metodas, todėl šį rodmenį reikėtų nustatyti, kai tik įmanoma. Skiriant chelatų visiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų sumažinta šių vaistinių preparatų perdozavimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Dėl skirtingo farmakokinetikos profilio, reikia skirti 30 % mažesnę EXJADE granulių dozę, palyginus su rekomenduojama EXJADE disperguojamųjų tablečių dozė (žr. 5.1 skyrių).

2 lentelė Rekomenduojamos dozės pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

	Granulės	Geležies koncentracija kepenyse (GKK)*		Feritino koncentracija serume
Pradinė dozė	7 mg/kg per parą	≥ 5 mg Fe/g sausos masės	ar	> 800 µg/l
Stebėseną				Kas mėnesį
Koregavimo veiksmai (kartą per 3-6 mėnesius)	Didinimas 3,5-7 mg/kg per parą Mažinimas 3,5-7 mg/kg per parą	≥ 7 mg Fe/g sausos masės < 7 mg Fe/g sausos masės	ar	> 2000 µg/l ≤ 2000 µg/l
Maksimali dozė	14 mg/kg per parą Suaugusiems pacientams 7 mg/kg per parą Vaikams 7 mg/kg per parą Tiek suaugusiems pacientams, tiek vaikams	nevertintas	ir	≤ 2000 µg/l
Nutraukimas		< 3 mg Fe/g dw	ar	< 300 µg/l
Sumažinimas		Nerekomenduojamas		

*GKK yra priimtinausias būdas geležies pertekliui nustatyti.

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė EXJADE granulių dozė pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, yra 7 mg/kg kūno svorio per parą.

Dozės koregavimas

Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Kas 3-6 mėnesius reikėtų svarstyti vaistinio preparato dozės didinimo poreikį, dozę didinti laipsniškai po 3,5-7 mg/kg kūno svorio, jeigu paciento GKK rodmuo yra ≥ 7 mg Fe/g sausos masės arba jeigu feritino koncentracija serume nuolat yra didesnė kaip 2 000 µg/l ir neturi tendencijos mažėti, o pacientas gerai toleruoja vaistinio preparato vartojimą. Didesnių kaip 14 mg/kg kūno svorio EXJADE granulių dozių vartoti nerekomenduojama, kadangi nėra tokių vaistinio preparato dozių vartojimo patirties pacientams, kuriems nustatyti nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai.

Suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, kuriems nenustatytas GKK rodmuo bei kuriems feritino koncentracija serume yra ≤ 2 000 µg/l, EXJADE granulių dozė neturėtų būti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio.

Pacientams, kuriems pradėta skirti didesnė kaip 7 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozė ir kuriems GKK rodmuo tapo mažesnis kaip 7 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume tapo ≤ 2 000 µg/l, vaistinio preparato dozę reikia sumažinti iki 7 mg/kg kūno svorio ar dar mažesnės.

Gydymo nutraukimas

Kai pasiekiamas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo (GKK < 3 mg Fe/g sausos masės arba feritino koncentracija serume < 300 µg/l), gydymą reikia nutraukti. Neturima duomenų apie gydymo atnaujinimą pacientams, kuriems vėl pradeda kauptis geležies po to, kai buvo pasiektas patenkinamas geležies kiekio organizme rodmuo, todėl kartotinai gydyti nerekomenduojama.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥65 metų)

Senyviems pacientams rekomenduojamos tokios pat dozės, kaip nurodyta aukščiau. Klinikinių tyrimų duomenimis, senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, dažniau pasireiškė nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų), todėl juos reikėtų atidžiau stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gali prireikti koreguoti preparato dozę.

Vaikų populiacija

Kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius:

Vaikams nuo 2 iki 17 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, rekomenduojamos dozės yra tokios pat, kaip ir suaugusiesiems (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą ir sumažinti chelatų perdozavimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Nustatant dozę reikia atsižvelgti į laikui bėgant kintančią vaiko kūno masę.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų amžiaus, kuriems yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, susidaro mažesnė koncentracija nei suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių). Šiai grupei pacientų gali reikėti didesnių dozių nei suaugusiesiems. Tačiau pradinė dozė turi būti tokia pati kaip ir suaugusiųjų, po to ją galima laipsniškai keisti pagal individualų poreikį.

Nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai:

Vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, EXJADE granulių dozės neturėtų viršyti 7 mg/kg kūno svorio. Šiems pacientams būtina atidžiau stebėti GKK rodmenį ir feritino koncentraciją serume, kad būtų išvengta chelatų perdozavimo (žr. 4.4 skyrių). Be kas mėnesį atliekamo feritino koncentracijos serume tyrimo, kas tris mėnesius reikia nustatyti GKK rodmenį, kai feritino koncentracija serume yra $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Vaikai nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus:

EXJADE saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 23 mėnesių amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kuriems yra inkstų pažeidimas

EXJADE tyrimai nebuvo atlikti pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, grupėje, todėl jo negalima vartoti pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra $< 60 \text{ ml/min}$ (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas

EXJADE nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), vaistinio preparato dozę reikia žymiai sumažinti ir po to palaipsniui didinti iki 50 % rekomenduojamos gydymo dozės pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). EXJADE reikia atsargiai skirti tokiems pacientams. Visiems pacientams reikia tikrinti kepenų funkciją prieš pradėdant gydymą, kas 2 savaites pirmojo vaistinio preparato vartojimo mėnesio metu ir paskui kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Granules reikia vartoti suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa, o ne paruošiama vėlesniam vartojimui.

Minkštą maistą, kurio sudėtyje yra granulių, reikia vartoti nevalgius arba lengvo užkandžio metu vieną kartą per parą, geriausia kiekvieną dieną tuo pačiu laiku (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Deriniai su kitais geležį sujungiančiais preparatais, kadangi nenustatytas tokių derinių saugumas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra < 60 ml/min.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcija

Deferazirokso tyrimai atlikti tik pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume pagal amžiaus grupę buvo normali.

Klinikinių tyrimų metu maždaug 36 % pacientų 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjo kreatinino koncentracija serume ir kartais viršydavo viršutinę normos ribą. Šie pakitimai priklausė nuo dozės. Maždaug dviem trečdaliams pacientų, kurių kreatinino koncentracija serume buvo padidėjusi, be dozės pakeitimo ši koncentracija grįžo į mažesnę lygį už buvusį 33 % padidėjimą. Likusiam trečdaliui pacientų padidėjusi kreatinino koncentracija serume ne visada sumažėjo sumažinus dozę arba laikinai nutraukus gydymą. Kai kuriais atvejais, kreatinino koncentracijos serume stabilizacija buvo pastebėta tik po dozės sumažinimo. Po deferazirokso patekimo į rinką gauta pranešimų apie ūminio inkstų nepakankamumo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Vaistinį preparatą pateikus į rinką, pranešta apie kelis atvejus, kai dėl blogėjančios inkstų veiklos išsivystė inkstų nepakankamumas, dėl kurio pacientams laikinai ar nuolatos reikėjo skirti dializes.

Priežastis, kodėl didėja kreatinino koncentracija serume, kol kas neaiški. Ypatinę dėmesį reikia skirti pacientų, kurie kartu vartoja inkstų funkciją slopinančių vaistinių preparatų, ir pacientų, kurie yra gydomi didelėmis deferazirokso dozėmis ir/ar nedažniais kraujo perpylimais (< 7 ml/kg eritrocitų masės per mėnesį arba < 2 vienetus per mėnesį suaugusiajam), kreatinino koncentracijos serume vertinimui. Nors klinikinių tyrimų duomenimis, preparato EXJADE disperguojamųjų tablečių dozė padidinus iki daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio, nepageidaujamo poveikio inkstams atvejų nepadaugėjo, tačiau negalima atmesti padidėjusios tokio poveikio inkstams rizikos vartojant didesnes kaip 21 mg/kg kūno svorio granuliuojo dozės.

Prieš pradėdant gydymą rekomenduojama du kartus nustatyti kreatinino koncentraciją serume.

Kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą (suaugusiesiems apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault ar MDRD formulę, o vaikams – pagal Schwartz formulę) ir/ar cistatino C koncentraciją plazmoje **pirmąjį mėnesį nuo gydymo EXJADE (įskaitant farmacinės formos pakeitimą) pradžios ar po dozės pakeitimo reikia nustatyti kas savaitę prieš gydymą, o vėliau – kartą per mėnesį**. Didesnė komplikacijų rizika gali būti pacientams, kuriems anksčiau yra buvę inkstų sutrikimų, ir pacientams, kurie vartoja inkstų funkciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia atidžiai stebėti, kad pacientai, kuriems prasidėjo viduriavimas ar vėmimas, gautų pakankamą skysčių kiekį.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atsiradimą deferazirokso gydymo metu. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija. Rūgščių-šarmų pusiausvyra turi būti stebima šiose populiacijose, jei tai kliniškai reikalinga. Reikia apsvarstyti EXJADE gydymo nutraukimą pacientams, kuriems pasireiškia metabolinė acidozė.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkios formos inkstų tubulopatijos (pavyzdžiui, *Fankoni* sindromo) bei inkstų nepakankamumo ir dėl jų pasireiškiančios hiperamoneminės encefalopatijos sukeltų sąmonės sutrikimų atvejus deferazirokso vartojusiems pacientams (daugiausia vaikams). Pacientams, kuriems gydymo EXJADE metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją.

3 lentelė Dozės koregavimas ir gydymo nutraukimas, atsižvelgiant į inkstų funkcijos duomenis

	Kreatinino koncentracija serume		Kreatinino klirensas
Prieš pradant gydymą	Du kartus (2x)	ir	Vieną kartą (1x)
Negalima vartoti			< 60 ml/min
Stebėseną			
- Pirmąjį gydymo mėnesį ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą)	Kas savaitę	ir	Kas savaitę
- Vėliau	Kas mėnesį	ir	Kas mėnesį
Paros dozės sumažinimas iki 7 mg/kg per parą (granulių), jei šie inkstų parametrai yra nustatyti du kartus iš eilės ir nėra priskirta kitų priešasčių			
Suaugusieji pacientai	> 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės	ir	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (< 90 ml/min)
Vaikai	> VNR pagal amžiaus grupę**	ir (arba)	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (90 ml/min) (< 90 ml/min)
Po dozės sumažinimo, nutraukus gydymą, jei			
Suaugusieji ir vaikai	Išlieka > 33 % virš vidutinės prieš gydymą buvusios vertės	ir (arba)	Sumažėja mažiau už apatinę normos ribą* (< 90 ml/min)
*ANR: apatinė normos riba **VNR: viršutinė normos riba			

Po pertraukos gydymą galbūt bus vėl galima pradėti atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją.

Jei pakinta inkstų kanalėlių funkciją atspindinčių žymenų lygis ir (ar) tai svarbu kliniškai, reikia taip pat spręsti, ar dozę mažinti, ar laikinai nutraukti gydymą:

- proteinurija (turi būti nustatoma prieš gydymą ir vėliau kas mėnesį)
- gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime (tiriami prireikus).

Pranešta apie pasireiškusius inkstų tubulopatijų atvejus, daugiausia beta talasemija sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie buvo gydyti EXJADE.

Pacientą turi konsultuoti inkstų ligų specialistas ir galima svarstyti dėl tolesnių specialiųjų tyrimų (pvz., inkstų biopsijos), jei, nepaisant dozės sumažinimo ir nutraukimo:

- kreatinino koncentracija serume išlieka reikšmingai padidėjusi ir
- nuolat nenormaliai pakitę kiti inkstų funkcijos žymenys (pvz., proteinurija, Fankoni sindromas).

Kepenų funkcija

Deferaziroksu gydomiems pacientams pastebėtas kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, gauta pranešimų apie pasireiškusius kepenų nepakankamumo, kartais pasibaigusio mirtimi, atvejus. Deferaziroksu gydomiems pacientams, ypač vaikams, gali pasireikšti sunkių sutrikimų, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų. Pacientams, kuriems gydymo Exjade metu pasireiškia nepaaiškinamų psichikos pokyčių, rekomenduojama apsvarstyti hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimo tikimybę ir nustatyti amoniako koncentraciją. Reikia atidžiai palaikyti pakankamą skysčių balansą tiems pacientams, kuriems pasireiškia dehidrataciją sukeliančių reiškinį (pavyzdžiui, viduriavimas ar vėmimas), ypač ūminėmis ligomis sergantiems vaikams. Dauguma kepenų nepakankamumo atvejų registruota pacientams, kurie sirgo sunkiomis gretutinėmis ligomis, įskaitant lėtines kepenų ligas (tokias, kaip cirozė ir hepatitą C) ir pasireiškus daugiam organų nepakankamumui. Negalima atmesti galimybės, kad deferaziroksas yra vienas iš šių komplikacijų sukeliančių ar ją sunkinančių veiksnių (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama prieš pradėdant gydymą, o taip pat pirmąjį mėnesį kas 2 savaites, vėliau – kas mėnesį, tirti transaminazių, bilirubino ir šarminės fosfatazės aktyvumą serume. Jeigu transaminazių aktyvumas serume nuolat padidėjęs ir dar didėja ir to negalima paaiškinti kitaip, EXJADE vartojimą reikia nutraukti. Nustačius priežastį, kodėl pakito kepenų funkcijos rodikliai, arba jei rodikliai vėl pasidaro normalūs, galima vėl pradėti atsargiai gydyti mažesne doze ir laipsniškai ją didinti.

EXJADE nerekomenduojama pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas (Child-Pugh C klasės) (žr. 5.2 skyrių).

4 lentelė Saugumo stebėjimo rekomendacijų santrauka

Tyrimas	Dažnis
Kreatinino koncentracija serume	Du kartus prieš pradėdant gydymą. Kas savaitę ar pirmąjį mėnesį po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą). Vėliau kas mėnesį.
Kreatinino klirensas ir (arba) cistatino C koncentracija plazmoje	Prieš gydymą. Pirmąjį gydymo mėnesį kartą per savaitę ar po dozės pakeitimo (įskaitant farmacinės formos pakeitimą). Vėliau kas mėnesį.
Proteinurija	Prieš gydymą. Vėliau kas mėnesį.
Kiti inkstų kanalėlių funkcijos žymenys (pavyzdžiui, gliukozurija diabetu nesergantiems pacientams ir maža kalio, fosfatų, magnio arba uratų koncentracija serume, fosfatai, aminorūgštys šlapime)	Prireikus.
Transaminazių, šarminės fosfatazės aktyvumas bilirubino koncentracija serume	Prieš pradėdant gydymą. Kas 2 savaites pirmąjį gydymo mėnesį. Vėliau kas mėnesį.
Klausos ir akių ištyrimas	Prieš pradėdant gydymą. Vėliau kasmet.
Kūno svoris, ūgis ir lytinis brendimas	Prieš gydymą. Kasmet vaikų populiacijoje.

Pacientams, kuriems tikėtina trumpa išgyvenamumo trukmė (pvz., kuriems yra didelė mielodisplazinio sindromo pasireiškimo rizika), ypatingai tais atvejais, kai dėl gretutinių ligų gali padažnėti nepageidaujamų reiškinių, EXJADE vartojimo nauda gali būti ribota bei gali būti mažesnė nei keliama rizika. Todėl tokių pacientų nerekomenduojama gydyti EXJADE.

Preparato reikia atsargiai skirti senyviems pacientams, kadangi jiems dažniau pasireiškia nepageidaujamų reakcijų (ypatingai viduriavimo atvejų).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vaikams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausoma talasemija, žinoma labai nedaug (žr. 5.1 skyrių). Todėl EXJADE vartojančių vaikų būklę reikia atidžiai stebėti, kad būtų nustatyti nepageidaujamos reakcijos ir geležies pertekliaus simptomai. Be to, prieš pradėdamas skirti gydymą EXJADE vaikams, kuriems yra kraujo perpylimų nereikalaujanti talasemija ir kuriems yra didelis geležies perteklius, gydytojas turi atsižvelgti į tai, jog ilgalaikio vaistinio preparato vartojimo pasekmės šiems pacientams iki šiol nėra žinomos.

Virškinimo trakto sutrikimai

Deferazirokso vartojusiems pacientams, taip pat vaikams bei paaugliams, buvo registruota opų ir kraujavimo iš viršutinio virškinimo trakto aukšto atvejų. Kai kuriems pacientams stebėta daugybinių opų (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie virškinimo trakto opų komplikacijas su perforacija. Taip pat pranešta apie mirtį lėmusius kraujavimo iš virškinimo trakto atvejus, ypatingai senyviems pacientams, kurie sirgo piktybine hematologine liga ir (arba) kurių kraujyje buvo mažas trombocitų skaičius. Gydymo EXJADE metu gydytojai ir pacientai turi atidžiai stebėti, ar nepasireišk opų ir kraujavimo iš virškinimo trakto simptomų. Opėjimo ar kraujavimo iš virškinimo trakto atveju EXJADE vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant atlikti papildomus tyrimus ir skirti gydymą. Atsargumo priemonių reikia gydant pacientus, kurie EXJADE vartoja kartu su medžiagomis, kurios gali sąlygoti opų atsiradimą, pvz., NVNU, kortikosteroidais ar geriamaisiais bisfosfonatais, taip pat antikoagulantų vartojančius pacientus bei tuos, kurių kraujyje trombocitų yra mažiau kaip $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (žr. 4.5 skyrių).

Odos sutrikimai

Gydymo EXJADE metu gali atsirasti odos išbėrimų. Išbėrimas dažniausiai išnyksta savaime. Jeigu prireikia nutraukti gydymą, išnykus išbėrimui gydymą galima vėl pradėti nuo mažesnės dozės, laipsniškai ją didinant. Sunkiais atvejais gydymą galima pradėti kartu trumpai duodant geriamųjų steroidinių hormonų. Pranešta apie pasireiškusias sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Jeigu įtariama bet kuri SONR, EXJADE vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato daugiau nevertoti. Prieš skiriant vaistinį preparatą, pacientai turi būti informuoti apie sunkius odos reakcijų požymius ir simptomus, bei atidžiai stebimi.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Deferazirokso vartojantiems pacientams stebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksinės reakcijos ir angioedema), dauguma jų pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus tokioms reakcijoms reikia nutraukti gydymą EXJADE ir imtis atitinkamų gydymo priemonių. Dėl anafilaksinio šoko rizikos, deferazirokso negalima pakartotinai skirti pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškusi padidėjusio jautrumo reakcija (žr. 4.3 skyrių).

Rega ir klausos

Užregistruota klausos (pablogėjusi klausos) ir regos (lęšiuko drumstis) sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti klausą ir regą (atlikti fundoskopiją) prieš pradėdamas gydymą ir reguliariai gydymo metu (kas 12 mėnesių). Gydymo metu nustačius sutrikimų rekomenduojama sumažinti dozę ar nutraukti gydymą.

Kraujo sutrikimai

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, gauta pranešimų apie leukopeniją, trombocitopeniją ar pancitopeniją (ar apie šių citopenijų paūmėjimą) ir anemijos pablogėjimas pacientams, gydytiems deferaziroksu. Daugelis šių pacientų jau anksčiau turėjo hematologinių susirgimų, kurie dažnai buvo susiję su kaulų čiulpų susilpnėjimu. Tačiau būklės pagerėjimas ar pasunkėjimas gali būti neišvengiamas. Pacientams, kuriems išsivystė neaiškios kilmės citopenija, turi būti įvertintas gydymo nutraukimas.

Kita

Tam, kad būtų galima įvertinti paciento atsaką į gydymą, rekomenduojama kas mėnesį nustatyti feritino koncentraciją serume, kad išvengti chelatų perdozavimo rizikos (žr. 4.2 skyrių). Gydymo didelėmis dozėmis metu ir kai feritino koncentracija serume yra artima tikslinio lygio ribai, rekomenduojama sumažinti vaistinio preparato dozę arba atidžiau stebėti inkstų ir kepenų funkciją bei feritino koncentraciją serume. Jeigu feritino koncentracija serume pastoviai mažesnė kaip 500 µg/l (kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius) arba mažesnė kaip 300 µg/l (kai yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai), reikia spręsti, ar nutraukti gydymą.

Kreatinino, feritino ir transaminazių koncentracijos serume tyrimų rezultatus reikia užrašyti ir reguliariai vertinti, kokia yra pokyčių tendencija.

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.8 skyrių). Tačiau gydant vaikus, kuriems yra transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, profilaktiškai reikia prieš gydymą ir reguliariai (kas 12 mėnesių) matuoti jų kūno masę, ūgį ir stebėti lytinį brendimą.

Žinoma sunkaus geležies pertekliaus komplikacija – širdies funkcijos sutrikimas. Reikia tikrinti ilgai EXJADE gydomų pacientų, kuriems yra sunkus geležies perteklius, širdies funkciją.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Deferazirokso ir kitų geležį sujungiančių preparatų derinio vartojimo saugumas nenustatytas. Todėl jo negalima vartoti kartu su kitais geležį sujungiančiais preparatais (žr. 4.3 skyrių).

Sąveika su maistu

Vartojant EXJADE granulių kartu su maistu, kliniškai svarbių pokyčių deferazirokso farmakokinetikai nenustatyta. Nors vaistinio preparato vartojant su riebiu maistu reikšmingo poveikio deferazirokso farmakokinetikai nebuvo (AUC [absorbcijos apimtis] padidėjo iki 18 %-19 %; C_{max} rodiklis nekito), rekomenduojama, kad deferazirokso granulių reikia vartoti arba nevalgius, arba kartu su lengvu užkandžiu (žr. 5.2 skyrių).

Medžiagos, galinčios mažinti EXJADE sisteminę ekspoziciją

Deferazirokso metabolizmas priklauso nuo UGT (uridindifosfatgliukuronosiltransferazė) fermentų. Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso (vienkartinę 30 mg/kg disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su stipriu UGT induktoriumi rifampicinu (kartotinėmis 600 mg per parą dozėmis), deferazirokso ekspozicija sumažėjo 44 % (90 % PI: 37 %-51 %). Todėl EXJADE skiriant kartu su stipriais UGT induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, ritonaviru), gali sumažėti EXJADE veiksmingumas. Vartojant tokį derinį ir nustojus jį vartoti reikia tirti feritino koncentraciją serume ir prireikus koreguoti EXJADE dozę.

Tyrimo, kurio metu buvo nustatomas pakartotinio enterohepatinio ciklo mastas, duomenimis, cholestiraminas reikšmingai sumažino deferazirokso ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su midazolamu ir kitomis CYP3A4metabolizuojamomis medžiagomis,

Tyrimo metu sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir midazolamo (CYP3A4 substrato), midazolamo ekspozicija sumažėjo 17 % (90 % PI: 8 %-26 %). Klinikinėje praktikoje šis poveikis gali būti stipresnis. Todėl, dėl galimo veiksmingumo sumažėjimo, deferaziroksą reikia atsargiai vartoti su CYP3A4 metabolizuojamais junginiais (pvz., ciklosporinu, simvastatinu, hormoniniais kontraceptiniais preparatais, bepridiliu, ergotaminu).

Sąveika su repaglinidu ir kitomis CYP2C8 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriaus deferazirokso (po 30 mg/kg per parą disperguojamųjų tablečių) skiriant kartu su vienkartinę 0,5 mg CYP2C8 substrato repaglinido doze, pastarojo AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 2,3 karto (90 % PI [2,03-2,63]) ir 1,6 karto (90 % PI [1,42-1,84]). Kadangi vaistinių preparatų sąveika skiriant didesnę kaip 0,5 mg repaglinido dozę netirta, deferazirokso reikia vengti vartoti kartu su repaglinidu. Jei tokį derinį skirti būtina, reikia atidžiai stebėti pacientų būklę ir gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP2C8 substratų, pvz., paklitakselio, sąveikos galimybes.

Sąveika su teofilinu ir kitomis CYP1A2 metabolizuojamomis medžiagomis

Tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, deferazirokso kaip CYP1A2 inhibitorių (kartotinę 30 mg/kg per parą disperguojamųjų tablečių dozę) skiriant kartu su CYP1A2 substratu teofilinu (vienkartinę 120 mg dozę) teofilino ekspozicija AUC padidėjo iki 84 % (90 % PI: 73 %-95 %). Vienkartinės dozės C_{max} įtakos neturėjo, bet ilgai gydant teofilino C_{max} gali padidėti. Todėl, nerekomenduojama skirti deferazirokso kartu su teofilinu. Jei deferaziroksas ir teofilinas vartojami kartu, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų sekti teofilino koncentraciją ir sumažinti šio vaistinio preparato dozę. Negalima paneigti deferazirokso ir kitų CYP1A2 substratų sąveikos. Medžiagoms, kurias daugiausiai metabolizuoja CYP1A2 ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., klozapinas, tizanidinas) tinka tokios pat rekomendacijos, kaip teofilinui.

Kita informacija

Deferazirokso vartojimas kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais preparatais formaliai netirtas. Nors deferazirokso afinitetas aliuminiui yra mažesnis nei geležiai, deferazirokso granulių nerekomenduojama vartoti kartu su aliuminio turinčiais antacidiniais preparatais.

Kartu su deferaziroksu vartojant medžiagų, kurios gali saktinti opų atsiradimą, pvz., NVNU (įskaitant dideles acetilsalicilo rūgšties dozes), kortikosteroidų ar geriamųjų bisfosfonatų, gali didėti toksinio poveikio virškinimo traktui rizika (žr. 4.4 skyrių). Kartu su deferaziroksu skiriant antikoagulantų, taip pat gali didėti kraujavimo iš virškinimo trakto rizika. Deferazirokso vartojant kartu su šiomis medžiagomis, būtina atidžiai stebėti paciento būklę.

Kartu su deferaziroksu vartojant busulfano, nustatyta padidėjusi busulfano ekspozicija (AUC rodmuo), tačiau šios sąveikos mechanizmas lieka neaiškus. Jei įmanoma, reikėtų ištirti bandomosios busulfano dozės farmakokinetikos rodiklius (AUC, klirensu rodmenis), kad būtų galima koreguoti dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie deferazirokso vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė tam tikrą toksinį poveikį reprodukcijai, kai buvo duodamos patelei toksinės preparato dozės (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Dėl atsargumo rekomenduojama EXJADE nevertoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veikimą (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims, vartojančioms EXJADE, rekomenduojama taikyti papildomą arba alternatyvius ne hormoninius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Gyvūnų tyrimų metu nustatyta, kad didelis kiekis deferazirokso greitai patenka į motinos pieną. Jokio poveikio jaunikliams nepastebėta. Nežinoma, ar deferazirokso patenka į moters pieną. Vartojant EXJADE žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Gyvūnų tyrimuose nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EXJADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams, kuriems pasireiškia nedažna nepageidaujama reakcija – galvos svaigimas, turi atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Trumpa saugumo informacija

Klinikinių tyrimų metu suaugusiuosius ir vaikus ilgai gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis, dažniausiai pasireiškė šios reakcijos: virškinimo trakto sutrikimai (dažniausiai pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas) ir odos išbėrimas – maždaug 7 % pacientų. Viduriavimas dažniau buvo vaikams nuo 2 iki 5 metų bei senyviems pacientams. Šios reakcijos priklauso nuo dozės, dažniausiai yra nesunkios ar vidutinio sunkumo, paprastai laikinos ir dauguma išnyksta tęsiant gydymą.

Klinikinių tyrimų metu, priklausomai nuo dozės, kreatinino koncentracija serume padidėjo maždaug 36 % pacientų, nors daugumai išliko normos ribose. Vidutinis kreatinino klirensas sumažėjimas buvo pastebėtas tiek vaikams, tiek suaugusiesiems pacientams, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius pirmaisiais gydymo metais, tačiau yra įrodymų, kad tai papildomai nesumažėja vėlesniais gydymo metais. Gauta pranešimų apie padidėjusį kepenų transaminazių aktyvumą. Rekomenduojama atlikti inkstų ir kepenų saugumo stebėsenos tyrimus. Klausos (klausos sumažėjimo) ir akių (lęšiuko drumsties) sutrikimai yra nedažni, todėl taip pat rekomenduojama kasmet atlikti tyrimus (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant EXJADE, gauta pranešimų apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinių preparatų sukeltus odos išbėrimus su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).

Lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	Pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , anemijos pablogėjimas ¹ , neutropenija ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	Padidėjusio jautrumo reakcijos (taip pat anafilaksinės reakcijos bei angioneurozinė edema) ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	Metabolinė acidozė ¹
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	Nerimas, sutrikęs miegas
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni: Nedažni:	Galvos skausmas Galvos svaigimas
Akių sutrikimai	
Nedažni: Reti:	Katarakta, makulopatija Regos nervo uždegimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažni:	Kurtumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	Gerklų skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni: Nedažni:	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, meteorizmas, dispepsija Kraujavimas iš virškinimo trakto, skrandžio opa (įskaitant daugybines opas), dvylikapirštės žarnos opa, gastritas
Reti: Dažnis nežinomas:	Ezofagitas Virškinimo trakto perforacija ¹ , ūminis pankreatitas ¹
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	Padidėjęs transaminazių aktyvumas Hepatitas, tulžies pūslės akmenligė Kepenų nepakankamumas ^{1,2}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni: Nedažni: Reti:	Išbėrimas, niežulys Pigmentacijos sutrikimai Vaistinių preparatų sukelti odos išbėrimai su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (DRESS)
Dažnis nežinomas:	Stevens-Johnson sindromas ¹ , padidėjusio jautrumo vaskulitas ¹ , dilgėlinė ¹ , daugiaformė eritema ¹ , plikimas ¹ , toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Labai dažni: Dažni: Nedažni: Dažnis nežinomas:	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Proteinurija Inkstų kanalėlių sutrikimai ² (įgytas Fankoni sindromas), gliukozurija Ūminis inkstų nepakankamumas ^{1,2} , tubulointerstinis nefritas ¹ , inkstų akmenligė ¹ , inkstų kanalėlių nekrozė ¹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nedažni:	Karščiavimas, edema, nuovargis

¹ Nepageidaujamos reakcijos registruotos preparatui jau esant rinkoje. Duomenys gauti remiantis spontaniniais pranešimais, todėl ne visada įmanoma tiksliai įvertinti reakcijų dažnį ir galimą priežastinį ryšį su vaistinio preparato vartojimu.

² Gauta pranešimų apie sunkias formas, kai dėl hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškia sąmonės sutrikimų.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Maždaug 2 % pacientų rasta tulžies akmenų ir susijusių tulžies sistemos sutrikimų. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, kaip nepageidaujama vaistinio preparato reakcija, registruotas 2 % pacientų. Nedažnai (0,3 %) transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau nei 10 kartų, lyginant su viršutine normos riba, tai galėjo rodyti hepatitą. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, pacientams, vartojusiems deferazirokso, stebėtas kepenų nepakankamumas, kartais mirtinas (žr. 4.4 skyrių). Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie metabolinės acidozės atvejus. Daugumai šių pacientų buvo inkstų veiklos sutrikimas, inkstų tubulopatija (*Fankoni* sindromas) arba viduriavimas, arba būklė, kai rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimas yra žinoma komplikacija (žr. 4.4 skyrių). Buvo pastebėta sunkių ūminio pankreatito atvejų, kurie nebuvo dokumentuoti kaip pagrindinės tulžies pūslės ir lataukų būklės. Kaip ir vartojant kitus geležį sujungiančius preparatus, nedažnai deferazirokso vartojantiems pacientams susilpnėjo klausa aukšto dažnio garsams ar pasireiškė lęšiuko drumstis (ankstyva katarakta) (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino klirensas, kai yra kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius

Atlikus 2 102 suaugusiųjų ir vaikų, kurie sirgo beta talasemija ir kuriems buvo kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių iki penkerių metų dviejuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose ir keturiuose atvirojo būdu atliktuose tyrimuose, duomenų retrospektyvinę metaanalizę, nustatyta, kad per pirmuosius vaistinio preparato vartojimo metus vidutinis kreatinino klirensas suaugusiems pacientams sumažėjo 13,2 % (95 % PI: nuo -14,4 % iki -12,1 %; n=935), vaikams – 9,9 % (95 % PI: nuo -11,1 % iki -8,6 %; n=1 142). 250 pacientams, kurių būklė buvo stebima iki penkerių metų, vėlesniais metais tolesnio vidutinio kreatinino klirenso mažėjimo nenustatyta.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems pacientams buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai

1 metų trukmės tyrimu metu pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius (vartojusiems 10 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę per parą), dažniausiai pasireiškusių su tiriamojo vaistinio preparato vartojimu susijusių nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (9,1 %), išbėrimas (9,1 %) ir pykinimas (7,3 %). Gauta pranešimų apie pakitusią kreatinino koncentraciją serume ir pakitusias kreatinino klirenso reikšmes atitinkamai, 5,5 % ir 1,8 % atvejų. Buvo pranešta, kad 1,8 % pacientų kepenų transaminazių aktyvumas padidėjo daugiau kaip 2 kartus, palyginti su pradiniu, ir daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą.

Vaikų populiacija

Dviejų klinikinių tyrimų duomenimis, deferaziroksu iki 5 metų laikotarpiu gydytų vaikų augimas ir lytinė branda nesutriko (žr. 4.4 skyrių).

2 iki 5 metų amžiaus vaikams dažniau negu vyresniems pacientams gauta pranešimų apie viduriavimą.

Apie inkstų tubulopatiją daugiausia buvo pranešta vaikams ir paaugliams, kuriems beta talasemija gydyta deferaziroksu. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, didelė dalis metabolinės acidozės atvejų pasireiškė vaikams, sergantiems *Fankoni* sindromu.

Buvo pranešta apie ūminio pankreatito atvejus, ypač vaikų ir paauglių tarpe.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ankstyvieji ūminio perdozavimo simptomai yra poveikis virškinimui, pvz., pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Gauta pranešimų apie kepenų ir inkstų veiklos sutrikimo atvejus, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir kreatinino kiekį kraujyje, kai rodikliai atsistatydavo nutraukus gydymą. Klaidingai paskirta vienkartinė 90 mg/kg dozė sukėlė *Fankoni* sindromą, kuris išnyko po gydymo.

Specifinio priešnuodžio deferaziroksui nėra. Perdozavimui gydyti gali būti taikomos tiek standartinės procedūros, tiek ir atitinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – geležį sujungiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – V03AC03

Veikimo mechanizmas

Deferaziroksas yra geriamasis chelatus sudarantis preparatas, ypač selektyvus geležies (III) jonams. Tai tridentatinis ligandas, jo afinitetas geležiai yra didelis, junginius su ja sudaro santykiu 2:1. Deferaziroksas skatina geležies išsiskyrimą, daugiausia su išmatomis. Deferazirokso afinitetas cinkui ir variui yra mažas, jis nemažina šių metalų koncentracijos serume.

Farmakodinaminis poveikis

Geležies pusiausvyros metabolizmo tyrimo metu talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo geležies perteklius, vartojo deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10, 20 ir 40 mg/kg per parą ir vidutiniškai per parą buvo pašalinama atitinkamai 0,119 mg Fe/kg, 0,329 mg Fe/kg ir 0,445 mg Fe/kg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai buvo atliekami su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis (toliau vadinamas „deferaziroksu“). Lyginant su deferazirokso disperguojamųjų tablečių farmacine forma, deferazirokso plėvele dengtų tablečių dozė yra 34 % mažesnė už deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozę, ją suapvalinus iki panašiausios visos tabletės dozuotės (žr. 5.2 skyrių).

Deferazirokso tyrimai atlikti dalyvaujant 411 suaugusiųjų (≥ 16 metų) ir 292 vaikams (nuo 2 iki < 16 metų), kuriems dėl kraujo perpylimo buvo lėtinis geležies perteklius. 52 vaikai buvo nuo 2 iki 5 metų amžiaus. Kraujo perpylimų reikėjo dėl beta talasemijos, pjautuvinės anemijos ir kitų įgimtų ar įgytų anemijų (mielodisplazijos sindromo [MDS], Diamond-Blackfan sindromo, aplazinės anemijos ir kitų labai retų anemijų) atveju.

Beta talasemija sergantys suaugusieji ir vaikai, kuriems buvo dažnai perpilama kraujo, vienerius metus vartojo po 20 mg/kg ir 30 mg/kg deferazirokso preparato disperguojamosiomis tabletėmis per parą; per tą laiką sumažėjo bendrieji geležies kiekio organizme rodikliai; geležies koncentracija kepenyse sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie -0,4 mg Fe/g ir -8,9 mg Fe/g kepenų audinio (bioptato sausos masės), o feritino koncentracija serume sumažėjo atitinkamai vidutiniškai apie -36 μ g/l ir -926 μ g/l. Gydant tokiomis dozėmis geležies šalinimo ir suvartojimo santykis buvo atitinkamai 1,02 (rodo gryną geležies balansą) ir 1,67 (rodo gryną geležies pašalinimą). Deferaziroksas sukėlė panašų atsaką šalinant geležies perteklių ir kitomis anemijomis sergantiems pacientams. Vienerius metus vartojant po 10 mg/kg disperguojamųjų tablečių per parą, geležies kiekis kepenyse ir feritino koncentracija kraujyje gali išlikti stabili ir susidaryti grynos geležies pusiausvyra, jei kraujo perpilama nedažnai ar atliekamas pakaitinis perpylimas. Kas mėnesį nustatoma feritino koncentracija serume atspindėjo geležies kiekio kepenyse kitimą; tai rodo, kad pagal feritino koncentraciją serume galima spręsti apie gydymo efektyvumą. Yra nedaug klinikinių duomenų (29 pacientų, kurių širdies funkcija pradžioje buvo normali), kai MR tyrimais nustatyta, kad vienerius metus gydant deferazirokso disperguojamosiomis tabletėmis po 10-30 mg/kg per parą, sumažėjo geležies kiekis širdyje (vidutiniškai MR T2* padidėjo nuo 18,3 milisekundžių iki 23,0 milisekundžių).

Pagrindinio lyginamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 586 beta talasemija sergantys pacientai, kuriems buvo transfuzijų sąlygotas geležies perteklius, pagrindinės visos pacientų populiacijos duomenų analizė parodė, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis nemažiau efektyvus už deferoksamina. Šio tyrimo *post hoc* analizė parodė, kad pacientų, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (20 ir 30 mg/kg) arba deferoksamina (nuo 35 iki ≥ 50 mg/kg), pogrupyje pasiekti nemažesnio efektyvumo kriterijai. Tačiau pacientų, kurių geležies koncentracija buvo < 7 mg Fe/g sausos masės, vartojusių deferazirokso disperguojamųjų tablečių (5 ir 10 mg/kg) arba deferoksamina (nuo 20 iki 35 mg/kg), pogrupyje nemažesnio efektyvumo kriterijai nebuvo pasiekti, kadangi neatitiko dviejų metalus sujungiančių preparatų dozės. Šis neatitikimas susidarė todėl, kad deferoksamina vartojusiems pacientams buvo leista ir toliau vartoti tą dozę, kurią jie vartojo iki tyrimo, net ir tada, kai ji buvo didesnė už protokole nurodytąją. Šiame tyrime dalyvavo 56 jaunesni kaip 6 metų pacientai, 28 iš jų vartojo deferazirokso disperguojamųjų tablečių.

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad deferaziroksas disperguojamosiomis tabletėmis gali būti toks pat efektyvus kaip ir deferoksaminas, kai dozių santykis yra 2:1 (t. y. deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės skaitinė reikšmė yra lygi pusei deferoksamino dozės skaitinės reikšmės). Deferazirokso granulių dozių santykis gali būti įvertintas 3:1 (t. y. deferazirokso granulių dozės skaitinė reikšmė yra lygi vienai trečiąjai deferoksamino dozės). Tačiau šios dozavimo rekomendacijos nebuvo vertintos perspektyvinių tyrimų metu.

Be kita ko, įvairiomis retomis anemijomis ar pjautuvine anemija sergantiems pacientams, kurių geležies koncentracija kepenyse buvo ≥ 7 mg Fe/g sausos masės, deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozės iki 20 ir 30 mg/kg sumažino geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume panašiai tiek pat, kiek ir beta talasemija sergantiems pacientams.

Placebu kontroliuojamame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime dalyvavo 225 pacientai, kuriems nustatytas MDS (mažos/vidutinės-1 rizikos) ir kraujo perpylimų sukeltas geležies perteklius. Tyrimo rezultatai rodo, kad deferaziroksas turi teigiamą poveikį išgyvenamumo be įvykių rodmeniui (angl. *event-free survival, EFS*; t. y. jungtinei vertinamajai baigčiai, apimančiai nemirtinus širdies ar kepenų reiškinius) bei feritino koncentracijai serume. Saugumo pobūdis buvo pastovus, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai, sergantys MDS.

5 metų trukmės stebėjimo tyrimo metu, 267 vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus (įtraukimo į tyrimą metu), kurie dėl tranfuzinės hemosiderozės vartojo deferazirokso, Exjade saugumo ir toleravimo pobūdis vaikams nuo 2 metų iki < 6 metų amžiaus, palyginti su bendra suaugusiųjų ir vyresnių vaikų populiacija, kliniškai reikšmingai nesiskyrė, įskaitant 2 ar daugiau kaip 2 kartus iš eilės > 33 % padidėjusią kreatinino koncentraciją serume, kuri viršijo viršutinę normos ribą (3,1 %), ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą, kuris daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (4,3 %). Gauta pavienių pranešimų apie padidėjusio ALT ir aspartataminotransferazės aktyvumo atvejus, atitinkamai 20,0 % ir 8,3 % iš 145 pacientų, kurie baigė tyrimą.

Tyrimo metu, siekiant įvertinti deferazirokso plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumą, 173 suaugusieji ir vaikai, kurie sirgo su perpylimu susijusia talasemija ar mielodisplaziniu sindromu, buvo gydomi 24 savaites. Buvo pastebėtas panašus plėvele dengtų ir disperguojamųjų tablečių saugumo pobūdis.

Atviro 1:1 atsitiktinių imčių tyrimo metu, 224 vaikams nuo 2 metų iki < 18 metų amžiaus, kurie sirgo su perpylimu susijusia anemija ir geležies pertekliumi, buvo vertinamas deferazirokso granulių farmacinės formos, lyginat su disperguojamųjų tablečių farmacine forma atitikimas gydymui, veiksmingumas ir saugumas. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (142, 63,4 %) sirgo didžiąja beta talasemija, 108 (48,2 %) pacientams anksčiau nebuvo taikyta geležies chelatų terapija (ICT) (amžiaus mediana 2 metai, 92,6 % nuo 2 iki < 10 metų) ir 116 (51,8 %) pacientų anksčiau buvo gydyti ICT (amžiaus mediana 7,5 metų, 71,6 % nuo 2 iki < 10 metų), iš kurių 68,1 % anksčiau buvo skirtas deferaziroksas. Pacientų, kurie anksčiau negydyti ICT, po 24 gydymo savaičių atitikties rodiklis buvo atitinkamai 84,26 % ir 86,84 % deferazirokso disperguojamųjų tablečių ir deferazirokso granulių

vartojusiųjų grupėje, todėl pirminės analizės metu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Panašiai nepastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp vidutinių serumo feritino (SF) reikšmių pokyčių, lyginant su pradiniais abiejose gydymo grupėse (171,52 µg/l [95 % PI: 517,40, 174,36] disperguojamųjų tablečių [DT] ir 4,84 µg/l [95 % PI: -333,58, 343,27] granulių farmacinės formos, skirtumas tarp vidurkių [granulės – DT] 176,36 µg/l [95 % PI: 129,00, 481,72], dvipusė p reikšmė = 0,25). Tyrimo metu nustatyta, kad deferasirokso granulių ir deferasirokso disperguojamųjų tablečių tinkamumas gydymui ir veiksmingumas skirtingais laiko momentais (24 ir 48 savaitės) nesiskyrė. Granulių ir disperguojamųjų tablečių saugumo profilis iš esmės buvo panašus.

Pacientams, kuriems buvo nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai ir geležies perteklius, gydymo deferasirokso disperguojamosiomis tabletėmis poveikis įvertintas atlikus 1 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą. Šio tyrimo metu buvo lyginamas dviejų skirtingų deferasirokso disperguojamųjų tablečių dozavimo režimų (skiriant pradinę 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio dozes, po 55 pacientus kiekvienoje grupėje) ir atitinkamo placebo (56 pacientams) veiksmingumas. Į tyrimą buvo įtraukti 145 suaugusieji ir 21 vaikas. Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo geležies koncentracijos kepenyse (GKK) rodiklio pokytis po 12 gydymo mėnesių, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vienas iš antrinių veiksmingumo rodiklių buvo feritino koncentracijos serume pokytis nuo pradinių reikšmių iki ketvirtojo gydymo ketvirčio metu nustatytų reikšmių. Skiriant pradinę 10 mg/kg kūno svorio deferasirokso disperguojamųjų tablečių dozę, sumažėjo bendrojo geležies kiekio organizme rodikliai. Deferasirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams geležies koncentracija kepenyse vidutiniškai sumažėjo 3,80 mg Fe/g sausos masės, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 0,38 mg Fe/g sausos masės ($p < 0,001$). Deferasirokso disperguojamųjų tablečių (pradinę 10 mg/kg kūno svorio dozę) vartojusiems pacientams feritino koncentracija serume vidutiniškai sumažėjo 222,0 µg/l, o placebo vartojusiems pacientams šis rodiklis vidutiniškai padidėjo 115 µg/l ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

EXJADE granulės rodo aukštesnę biologinį prieinamumą, lyginant su EXJADE disperguojamosiomis tabletėmis. Pakoregavus stiprumą, granulių farmacinė forma (4x90 mg stiprumo) buvo ekvivalentiška EXJADE disperguojamoms tabletėms (500 mg stiprumo), vertinant vidutinį ploto po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivės (AUC) rodiklį, nustatytą nevalgius. C_{max} rodiklis buvo didesnis 34 % (90 % PI: 27,9 %-40,3 %); tačiau klinikinės ekspozicijos bei atsako analizė parodė, kad toks padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Absorbcija

Išgerto deferasirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absorbcijos, kol pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (t_{max}), trukmės mediana yra maždaug 1,5-4 valandos. EXJADE tabletėse esančio deferasirokso (disperguojamosiomis tabletėmis) absoliutus biologinis prieinamumas (AUC) yra maždaug 70 %, palyginti su į veną sušvirkštu preparatu. Absoliutus biologinis prieinamumas granulės nebuvo nustatytas. Biologinis deferasirokso granulių įsisavinimas buvo 52 % didesnis, nei disperguojamųjų tablečių.

Maisto įtakos tyrimo, kurio metu sveikiems savanoriams asmenims buvo skiriama granulių nevalgius arba kartu su nedaug riebalų (riebalai sudarė apytiksliai 30 % kalorijų) ar daug riebalų (riebalai sudarė > 50 % kalorijų) turinčiu maistu, duomenys parodė, kad AUC bei C_{max} rodikliai nedaug sumažėjo vaistinio preparato skiriant kartu su nedaug riebalų turinčiu maistu (atitinkamai, 10 % ir 11 %). Vaistinio preparato skiriant su daug riebalų turinčiu maistu, tik AUC rodiklis šiek tiek padidėjo (iki 18 %). Maisto poveikis nebuvo nustatytas, kai granulių buvo vartojama kartu su obuolių tyre arba jogurtu.

Pasiskirstymas

Deferasiroksas gausiai (99 %) jungiasi su plazmos baltymais, beveik vien tik su serumo albuminiais, jo pasiskirstymo tūris yra mažas – suaugusiųjų organizme maždaug 14 litrų.

Biotransformacija

Pagrindinis deferazirokso metabolizmo kelias yra gliukuronidinimas, po to jis šalinamas su tulžimi. Žarnyne gliukuronidai tikriausiai suyra ir vėl vyksta preparato absorbcija (enterohepatinė apykaita): tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės deferazirokso dozės vartojimo paskyrus kolestimino, deferazirokso ekspozicija (AUC) sumažėjo 45 %.

Daugiausia deferazirokso gliukuronidinime dalyvauja UGT1A1, mažiau – UGT1A3. Žmogaus organizme CYP450 katalizuojamas (oksidacinis) deferazirokso metabolizmas sudaro nedidelę dalį (apie 8 %). Hidroksišlapalas *in vitro* neslopino deferazirokso metabolizmo.

Eliminacija

Deferaziroksas ir jo metabolitai daugiausiai šalinami su išmatomis (84 % dozės). Per inkstus šalinama nedaug deferazirokso ir jo metabolitų (8 % dozės). Pusinis eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) svyruoja nuo 8 iki 16 valandų. Deferazirokso šalinime su tulžimi dalyvauja pernešėjai MRP2 ir MXR (BCRP).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Deferazirokso C_{max} ir AUC_{0-24h} didėja maždaug proporcingai dozei, kai koncentracija yra pusiausvyrinė. Vartojant kartotines dozes, preparato kumuliacijos faktorius buvo nuo 1,3 iki 2,3.

Pacientų grupės

Vaikai

Po vienkartinių ar kartotinių dozių paauglių (nuo 12 iki ≤ 17 metų) ir vaikų (nuo 2 iki < 12 metų) bendra deferazirokso koncentracija buvo mažesnė nei suaugusiųjų pacientų. Jaunesnių nei 6 metų vaikų organizme koncentracija buvo apie 50 % mažesnė nei suaugusiųjų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

Lytis

Moterų deferazirokso menamasis klirensas yra šiek tiek mažesnis (17,5 %) nei vyrų. Kadangi dozė yra individualiai koreguojama atsižvelgiant į atsaką, nepanašu, kad tai galėtų būti reikšminga klinikai.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų (65 metų ar vyresnių) deferazirokso farmakokinetika netirta.

Inkstų ar kepenų pažeidimas

Pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, deferazirokso farmakokinetika netirta. Deferazirokso farmakokinetika nepakito, kai kepenų transaminazių aktyvumas buvo iki 5 kartų didesnis už viršutinę normos ribą.

Klinikinio tyrimo metu skiriant vienkartinės 20 mg/kg kūno svorio deferazirokso disperguojamųjų tablečių dozes, vidutinė vaistinio preparato ekspozicija pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh A klasės), padidėjo 16 %, o asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh B klasės), – 76 %, lyginant su ekspozicija asmenims, kurių kepenų veikla buvo normali. Asmenims, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, deferazirokso vidutinis C_{max} rodiklis padidėjo 22 %. Vienam tiriamajam asmeniui, kuriam buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas (Child-Pugh C klasės), vaistinio preparato ekspozicija padidėjo 2,8 karto (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ar galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Pagrindiniai nustatyti reiškiniai buvo toksinis poveikis inkstams ir lęšiuko drumstis (katarakta). Panašūs reiškiniai nustatyti ir gyvūnų naujagimiams, ir jaunikliams. Manoma, kad toksinis poveikis inkstams pasireiškė todėl, kad iš gyvūnų, kuriems prieš tai nebuvo geležies pertekliaus, organizmo buvo pašalinta geležis.

Genotoksiškumo tyrimai *in vitro* buvo neigiami (Ames testas, chromosomų aberacijos testas), nors žiurkėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, vartojamas mirtinomis dozėmis deferaziroksas *in vivo* skatino mikrobranduolių susidarymą kaulų čiulpu, bet ne kepenų ląstelėse. Žiurkėms, kurioms buvo geležies perteklius, tokių reiškinių nepastebėta. 2 metų tyrimo metu, kai deferazirokso buvo duodama žiurkėms, ir 6 mėnesių tyrimo metu, kai jo buvo duodama transgeninėms p53+/- heterozigotinėms pelėms, preparatas kancerogeninio poveikio nesukėlė.

Galimas toksinis poveikis reprodukcijai buvo tiriamas žiurkėms ir triušiams. Deferaziroksas nebuvo teratogeniškas, bet didino skeleto vystymosi sutrikimų ir negyvų jauniklių dažnį, kai žiurkių patelėms, kurioms nebuvo geležies pertekliaus, buvo duodamos didelės, sunkių toksinių reiškinių sukeliančios dozės. Kitų poveikių vaisingumui ar reprodukcijai deferaziroksas nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kros повідonas
Povidonas
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Poloksameras

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polietileno tereftalato (PET)/Aliuminio folijos/polietileno (PE) paketėliai.

Vienetinėje pakuotėje yra 30 paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EXJADE 90 mg granulės
EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granulės
EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granulės
EU/1/06/356/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. rugpjūčio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. balandžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

EXJADE 90 mg, 180 mg ir 360 mg plėvele dengtos tabletės

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Ispanija

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunija

EXJADE 90 mg, 180 mg ir 360 mg granulės paketėlyje

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŹTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi informuoti Europos vaistų agentūrą ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (*CHMP*) apie jos rezultatus kiekviename šalyje narėje.

Prieš tiekiant EXJADE į rinką kiekviename šalyje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Mokomoji programa yra skirta informuoti gydytojus ir pacientus siekiant sumažinti riziką:

- Dozavimo ir biologinės stebėsenos neatitikimo
- Medicininių klaidų, keičiant EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių skyrimą į generinius deferasirokso disperguojamųjų tablečių vaistinius preparatus

Medicinių klaidų rizika kyla pakeitus EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių vartojimą į generines deferasirokso disperguojamųjų tablečių farmacines formas, kurias siūlo skirtingi rinkodaros teisės turėtojai, ir atitinkamai atsižvelgiant į šių farmacinių formų vertinimą nacionaliniu lygmeniu. Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienos šalies narės, į kurios rinką yra tiekiamas EXJADE, visi gydytojai ir pacientai, galintys išrašyti, skirti ir vartoti EXJADE, bus aprūpinti mokomąja pakuote, skirta esančioms farmacinėms formoms (pvz., EXJADE plėvele dengtomis tabletėmis ir EXJADE granulėmis), visų indikacijų:

- Gydytojo mokomąja medžiaga
- Paciento informavimo rinkiniu

Papildomi periodiniai atnaujinimai turėtų būti atliekami pirmiausia po reikšmingų saugumo pakeitimų, susijusių su vaistinio preparato informacija, dėl kurių reikėtų atnaujinti ir mokomąsias medžiagas.

Registruotojas turi naudoti skirtingas išorines dėžutes, lizdines plokšteles ir tabletes farmacinėms formoms (plėvele dengtomis tabletėmis ir granulėmis).

Mokomojoje medžiagoje gydytojui apie EXJADE turi būti nurodyta:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Gydytojų vadovas (kuriame taip pat yra vaistinių preparatų skiriančio gydytojo kontrolinis sąrašas)

Atsižvelgiant į deferasirokso formuluočių vertinimą nacionaliniu lygiu, **gydytojų vadove** turi būti nurodyta:

- ES turimų deferazirokso formuluočių aprašymas (EXJADE plėvele dengtų tablečių ir granulių)
 - Skirtingas dozavimo režimas
 - Skirtingos vartojimo sąlygos
- EXJADE plėvele dengtų tablečių ar granulių ir EXJADE disperguojamųjų tablečių dozių perskaičiavimo lentelė, kaip nuoroda keičiant EXJADE plėvele dengtas tabletes ar granules į generines deferasirokso disperguojamųjų tablečių formuluotes.
- Rekomenduojamos dozės ir taisyklės pradedant gydymą
- Būtinybė tirti feritino koncentraciją serume kas mėnesį

- Kad deferazirokso vartojimas kai kuriems pacientams didina kreatinino koncentraciją serume
 - Būtinybė tirti kreatinino koncentraciją serume
 - Du kartus prieš pradedant gydymą
 - Pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios ar koregavus gydymą – kartą per savaitę
 - Vėliau – kas mėnesį
 - Būtinybė sumažinti dozę 10 mg/kg, jei kreatinino koncentracija serume padidėja:
 - Suaugusiesiems: > 33 % virš pradinės vertės, o kreatinino klirensas – žemiau apatinės normos ribos (90 ml/min)
 - Vaikams: arba > už viršutinę normos ribą, arba kreatinino klirensas sumažėja žemiau apatinės normos ribos dviejų iš eilės vizitų metu.
 - Būtinybė nutraukti gydymą, jei sumažinus dozę kreatinino koncentracija serume yra padidėjusi:
 - Suaugusiesiems ir vaikams: išlieka > 33 % didesnė už pradinę vertę arba kreatinino klirensas mažesnis už apatinę normos ribą (90 ml/min)
 - Būtinybė spręsti, ar atlikti inkstų biopsiją:
 - Jei kreatinino koncentracija serume padidėjusi ir jei nustatyta kitų sutrikimų (pvz.: proteinurija, Fankoni sindromo požymiai ir kt.).

- Kreatinino klirenso nustatymo svarba
- Trumpa informacija apie kreatinino klirenso apskaičiavimo būdus
- Kad EXJADE gydomiems pacientams gali padidėti transaminazių aktyvumas serume
 - Būtinybė tirti kepenų funkciją prieš pradedant gydymą, vėliau – kas mėnesį ar dažniau, jei tai reikalinga
 - Vaistinio preparato neskirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas
 - Būtinybė nutraukti gydymą, jei kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas išlieka ar progresuoja.
- Būtinybė kartą per metus tirti klausą ir regą

- Būtinybė pildyti lentelę, kurioje aiškiai nurodomos prieš pradedant gydymą buvusi kreatinino koncentracija serume, kreatinino klirensas, proteinurija, kepenų fermentų aktyvumas, feritino koncentracija, pavyzdžiui:

Prieš pradedant gydymą	
Kreatinino koncentracija serume, data X	1 vertė
Kreatinino koncentracija serume, data Y	2 vertė

X ir Y – tai dienos (turi būti nurodytos), kada prieš pradedant gydymą reikia atlikti tyrimus.

- Įspėjimas dėl chelatų perdozavimo rizikos ir būtinybė atidžiai stebėti feritino koncentracijos serume rodiklius, inkstų bei kepenų funkciją.
- Taisyklės, kaip koreguoti dozę ir nutraukti gydymą, kai pasiekiami feritino koncentracijos serume ir +/- tiksliniai geležies koncentracijos kepenyse rodikliai.
- Rekomendacijos dėl pacientų, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, gydymo:
 - Informacija, kad šiems pacientams siūloma skirti tik vieną gydymo kursą
 - Įspėjimas, kad vaikams būtina atidžiau stebėti geležies koncentraciją kepenyse ir feritino koncentraciją serume
 - Įspėjimas, kad šiuo metu nėra žinomos ilgalaikio vartojimo vaikams saugumo pasekmės

Paciento informavimo rinkinyje turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento vadovas

Paciento vadove turi būti šie pagrindiniai aspektai:

- Informacija apie būtinybę reguliariai stebėti kreatinino koncentraciją serume, kreatinino klirensą, proteinuriją, kepenų fermentų aktyvumą ir feritino koncentraciją, taip pat turi būti nurodyta, kada tai atlikti
- Informacija apie tai, kad reikšmingo inkstų sutrikimo atveju gali tekti atlikti inkstų biopsiją
- Informacija apie tai, kad yra kelios per burną vartojamo vaistinio preparato farmacinės formos (pvz., plėvele dengtos tabletės, granulės ir generinės deferoksirakso disperguojamųjų tablečių farmacinės formos), bei apie svarbiausius šių farmacinių formų skirtumus (t. y., skirtingą dozavimo režimą, skirtingas vartojimo sąlygas, ypatingai atsižvelgiant į maistą).

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant įvertinti ilgalaikę deferoksirakso disperguojamųjų ir plėvele dengtų tablečių ekspoziciją ir saugumą, registruotojas vadovaudamasis su <i>CHMP</i> suderintu tyrimo protokolu turi atlikti kohortinį stebėjimo tyrimą vyresniems kaip 10 metų vaikams, kurie serga kraujo perpylimų nereikalaujančia talasemija ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistinis preparatas nesukelia pakankamo poveikio. Klinikinio tyrimo ataskaita turėtų būti pateikta iki	2025 m. liepos mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/011	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/356/012	90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IDĖKLO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/013

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 90 mg plėvele dengtos tabletės
deferasiroxum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/014	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/356/015	90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IDĖKLO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/016

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 180 mg plėvele dengtos tabletės
deferasiroxum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/017	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/356/018	90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 360 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

Sudėtinė pakuotė: 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 360 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IDĖKLO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės

deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Negali būti parduodami atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/019

300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Exjade 360 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 360 mg plėvele dengtos tabletės
deferasiroxum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 90 mg granulės paketėlyje
deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 90 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/020 30 paketėlių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 90 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Exjade 90 mg granulės
deferasiroxum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

162 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 180 mg granulės paketėlyje
deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 180 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/021 30 paketėlių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Exjade 180 mg granulės
deferasiroxum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

324 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Exjade 360 mg granulės paketėlyje
deferasiroxum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 360 mg deferazirokso.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/356/022 30 paketėlių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Exjade 360 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Exjade 360 mg granulės
deferasiroxum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

648 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės
EXJADE 180 mg plėvele dengtos tabletės
EXJADE 360 mg plėvele dengtos tabletės
deferaziroksas (*deferasiroxum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE
3. Kaip vartoti EXJADE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EXJADE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas

Kas yra EXJADE

EXJADE veiklioji medžiaga yra deferaziroksas. Tai geležį sujungiantis vaistas, skirtas susikaupusiam per dideliu kiekiu geležies šalinti iš organizmo (tai vadinama geležies pertekliumi). EXJADE suriša ir likviduoja perteklinę geležį, kuri vėliau pašalinama daugiausia su išmatomis.

Kam EXJADE vartojamas

Kartotinių kraujo perpylimų gali reikėti pacientams, sergantiems kai kuriomis anemijomis (pvz., talasemija, pjautuvine anemija arba mielodisplazijos sindromu (MDS)). Tačiau kartotinai perpilant kraują gali susidaryti geležies perteklius. Taip atsitinka todėl, kad kraujyje yra geležies, o Jūsų organizmas natūraliai negali pašalinti kraujo perpylimų metu susidariusio geležies pertekliaus. Pacientams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, ilgainiui taip pat gali susidaryti geležies perteklius, daugiausia todėl, kad dėl sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio didėja su maistu vartojamos geležies absorbcija. Laikui bėgant, geležies perteklius gali pažeisti svarbius organus, pavyzdžiui, kepenis ar širdį. *Geležį sujungiantys* vaistai vartojami geležies pertekliui pašalinti ir sumažinti organų pažeidimo pavojų.

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų sąlygoto lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama lėtinio geležies pertekliaus gydymui tada, kai negalima vartoti deferoksamino arba kai šis vaistas nepakankamai veikia didžiąja beta talasemija sergantiems pacientams, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai, pacientams, kurie serga kitomis anemijomis, ir vaikams nuo 2 iki 5 metų.

EXJADE taip pat skiriama geležies pertekliaus gydymui 10 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyti talasemijos sindromai, tačiau nereikia atlikti kraujo perpylimų, ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistas nesukelia pakankamo poveikio.

2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE

EXJADE vartoti negalima

- jeigu yra alergija deferaziroksui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu taip yra Jums, **pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti EXJADE**. Jeigu manote, kad Jums gali būti alergija, pasitarkite su gydytoju;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga;
- jeigu šiuo metu vartojate kokį kitą geležį sujungiantį vaistą.

EXJADE vartoti nerekomenduojama

- jeigu sergate pažengusios stadijos mielodisplaziniu sindromu (MDS; kurio metu sumažėja kaulų čiulpų gaminamų kraujo ląstelių skaičius) arba pažengusiu vėžiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EXJADE:

- jeigu yra inkstų arba kepenų sutrikimų;
- jeigu dėl geležies pertekliaus sutrikusi širdies veikla;
- jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas);
- jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslės ant lūpų, akių ar burnos gleivinės, lupasi oda, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai karščiavimas (sunkios odos reakcijos požymiai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešinėsios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai);
- jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu vemiate krauju ir (ar) išmatos yra juodos;
- jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE;
- jeigu dažnai graužia rėmuo;
- jeigu Jūsų kraujo tyrime nustatomas mažas trombocitų arba baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- jeigu neryškiai matote;
- jeigu viduriuojate arba vemiate.

Jeigu kuris nors iš šių punktų tinka Jums, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas

Gydymo metu reguliariai tirs Jūsų kraują ir šlapimą. Norint įvertinti, ar EXJADE veiksmingas, bus nustatomas geležies kiekis organizme (*feritino* koncentracija kraujyje). Taip pat tyrimai bus atliekami inkstų funkcijai (kreatinino koncentracija kraujyje, baltymo kiekis šlapime) ir kepenų funkcijai (transaminazių aktyvumas kraujyje) stebėti. Gydytojas gali Jums paskirti atlikti inkstų biopsiją, jei jis/ji įtaria žymų inkstų pažeidimą. Jums taip pat gali būti atliekamas MRT (magnetinio rezonanso tyrimas) geležies kiekiui Jūsų kepenyse nustatyti. Gydytojas į tyrimų rezultatus atsižvelgs parinkdamas Jums tinkamiausią EXJADE dozę, taip pat nuspręsdamas, kada Jums reikėtų nutraukti EXJADE vartojimą.

Gydymo metu profilaktiškai kartą per metus bus tikrinama Jūsų rega ir klausa.

Kiti vaistai ir EXJADE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu:

- kitos geležį surišančios medžiagos, kuriuos negali būti vartojamos kartu su EXJADE;
- antacidiniai vaistai (vaistai naudojami rėmeniui gydyti), kurių sudėtyje yra aliuminio, ir kurių turi būti nevartojama tuo pačiu paros metu, kaip EXJADE;
- ciklosporinas (vartojamas persodinto organo atmetimui išvengti arba kitiems sutrikimams, pvz., reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti);
- simvastatinas (vartojamas cholesterolio koncentracijai mažinti);
- tam tikri skausmą malšinantys vaistai ar vaistai nuo uždegimo (pvz., aspirinas, ibuprofenas, kortikosteroidai);
- geriamieji bisfosfonatai (vartojami osteoporozei gydyti);
- antikoagulantai (vartojami kraujo krešulių profilaktikai ar gydymui);
- hormoniniai kontraceptiniai vaistai (nėštumui išvengti);
- bepridilis, ergotaminas (vartojamas širdies problemoms ir migrenai gydyti);
- repaglinidas (vartojamas diabetui gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkulozei gydyti);
- fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);
- ritonaviras (vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);
- paklitakselis (vartojamas vėžiui gydyti);
- teofilinas (vartojamas kvėpavimo ligoms, tokioms kaip astma, gydyti);
- klozapinas (vartojamas psichikos ligoms, tokioms kaip šizofrenija, gydyti);
- tizanidinas (vartojamas raumenų atpalaidavimui);
- cholestiraminas (vartojamas cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- busulfanas (vartojamas prieš atliekant kaulų čiulpų transplantaciją, siekiant sunaikinti paciento kaulų čiulpus);
- midazolamas (vartojamas nerimui ir (arba) miego sutrikimui palengvinti).

Gali būti reikalingi papildomi tyrimai kai kurių iš šių vaistų kiekio kraujyje sekimui.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresni pacientai gali vartoti tokias pačias EXJADE dozes kaip ir kiti suaugusieji.

Senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, gali pasireikšti daugiau šalutinių reiškinių (ypatingai viduriavimo atvejų). Šiuos pacientus gydytojas turi atidžiai stebėti dėl šalutinių reiškinių, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

Vaikams ir paaugliams

EXJADE gali vartoti vaikai ir paaugliai ir 2 metų ir vyresni, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, taip pat vaikai ir paaugliai ir 10 metų bei vyresni, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai. Vaikui augant gydytojas koreguos vaisto dozę.

EXJADE nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėščiosioms EXJADE nerekomenduojama vartoti, išskyrus būtinus atvejus.

Jei šiuo metu vartojate hormoninių kontraceptikų nėštumui išvengti, Jums reikia taikyti papildomą arba kitokį kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą), nes EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų efektyvumą.

Gydymo EXJADE metu nerekomenduojama žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu išgėrus EXJADE Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ir mechanizmų, kol vėl nesijausite normaliai.

EXJADE sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EXJADE

Gydymą EXJADE prižiūrės gydytojas, kuris turi kraujo perpylimų sukkelto geležies pertekliaus gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek EXJADE vartoti

EXJADE dozė priklauso nuo pacientų kūno svorio. Gydytojas apskaičiuos, kokios dozės Jums reikia, ir pasakys, kiek tablečių gerti kiekvieną dieną.

- Įprastinė EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 14 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas, atsižvelgdamas į individualius Jūsų gydymo poreikius, gali rekomenduoti didesnę arba mažesnę pradinę dozę.
- Įprastinė EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, yra 7 mg kilogramui kūno svorio.
- Atsižvelgdamas į gautą atsaką į gydymą, gydytojas vėliau gali koreguoti dozę, ją padidindamas ar sumažindamas.
- Didžiausia rekomenduojama EXJADE plėvele dengtų tablečių paros dozė yra:
 - pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 28 mg kilogramui kūno svorio,
 - suaugusiems pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 14 mg kilogramui kūno svorio,
 - vaikams ir paaugliams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 7 mg kilogramui kūno svorio.

Kai kuriose šalyse deferasiroksas gali būti tiekiamas kitų gamintojų disperguojamųjų tablečių farmacine forma. Jei keičiate tokias disperguojamąsias tabletes į EXJADE plėvele dengtas tabletes, Jūsų vartojama vaisto dozė pasikeis. Gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą dozę ir nurodys, kiek plėvele dengtų tablečių vartoti kiekvieną dieną.

Kada vartoti EXJADE

- Gerkite EXJADE kartą per parą, kasdien, visada maždaug tuo pačiu dienos metu, užsigėrdami trupučiu vandens.
 - EXJADE plėvele dengtas tabletes gerkite arba nevalgę, arba lengvo užkandžio metu.
- Jeigu EXJADE visada gersite tuo pačiu dienos metu, taip pat bus lengviau atsiminti, kada reikia išgerti vaistų.

Pacientams, kurie negali nuryti visų tablečių, EXJADE plėvele dengtos tabletės gali būti susmulkintos ir vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Dozė turi būti suvartojama nedelsiant ir visa. Nelaikykite jų vėlesniam vartojimui.

Kiek laiko vartoti EXJADE

Gerkite EXJADE kasdien tiek laiko, kiek nurodys gydytojas. Tai ilgas gydymas, kuris gali trukti kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas sukelia norimą poveikį (taip pat žr. 2 skyrių: „Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas”).

Jeigu iškilo klausimų dėl EXJADE vartojimo trukmės, pasitarkite su gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę EXJADE dozę?

Jeigu išgėrėte per daug EXJADE ar kas nors netyčia išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Parodykite gydytojui tablečių pakuotę. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, tokie kaip pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas bei inkstų ar kepenų sutrikimai, kurie gali būti sunkūs.

Pamiršus pavartoti EXJADE

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją tą pačią dieną iškart prisiminę. Kitą dozę gerkite kaip įprasta. Kitą dieną negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tablečių (-es).

Nustojus vartoti EXJADE

Nenustokite vartoti EXJADE tol, kol nepasakys gydytojas. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, geležies perteklius nebebus šalinamas iš organizmo (taip pat žr. ankstesnę pastraipą „Kiek laiko vartoti EXJADE“).

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma nepageidaujamų reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir toliau gydant paprastai išnyksta per kelias dienas ar savaites.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, jam pasireiškus reikia skubios medicininės pagalbos.

Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) arba retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai),
- Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslių ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, pasireiškia odos lupimasis, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai, (sunkių odos reakcijų požymiai),
- Jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas),
- Jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešinėsios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai),
- Jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, galintys sukelti galvos smegenų funkcijos pokyčius),
- Jeigu vemiate krauju ir (ar) išmatos yra juodos,
- Jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE,
- Jeigu dažnai graužia rėmuo,
- Jeigu dalinai sutrinka regėjimas,
- Jeigu atsiranda stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas),

nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuris šalutinis poveikis gali tapti sunkus.

Šis šalutinis poveikis yra nedažnas.

- Jeigu pradėjote matyti neryškiai ar lyg per miglą,
- Jeigu blogiau girdite,

kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Inkstų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, meteorizmas, vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas
- Išbėrimas
- Galvos skausmas
- Pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai
- Niežulys
- Pakitę šlapimo tyrimo rodikliai (šlapime nustatoma baltymo)

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Galvos svaigimas
- Karščiavimas
- Ryklės skausmas
- Rankų ir kojų tinimas
- Pakitusi odos spalva
- Nerimas
- Sutrikęs miegas
- Nuovargis

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- Kraujo ląstelių, susijusių su kraujo krešėjimu, skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija), raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pasunkėjusi mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija) ar visų skirtingų rūšių kraujo ląstelių skaičiaus trūkumas (pancitopenija)
- Plaukų slinkimas
- Akmenys inkstuose
- Sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas
- Skrandžio ar žarnyno sienos įplyšimas, kuris gali būti skausmingas ir sukelti pykinimą
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas)
- Pakitęs rūgščių kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EXJADE

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu pakuotė sugadinta ar pažeista, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EXJADE sudėtis

Veiklioji medžiaga yra deferaziroksas.

Kiekvienoje EXJADE 90 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg deferazirokso.

Kiekvienoje EXJADE 180 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg deferazirokso.

Kiekvienoje EXJADE 360 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 360 mg deferazirokso.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kros повідonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir poloksameras. Tabletės plėvelės sudėtyje yra: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, talkas, indigokarminas (E132).

EXJADE išvaizda ir kiekis pakuotėje

EXJADE tiekama plėvele dengtų tablečių forma. Plėvele dengtos tabletės yra ovalios ir abipusiai išgaubtos.

- EXJADE 90 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos ir pažymėtos „90“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.
- EXJADE 250 mg plėvele dengtos tabletės yra vidutiniškai mėlynos ir pažymėtos „180“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.
- EXJADE 500 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai mėlynos ir pažymėtos „360“ vienoje pusėje ir „NVR“ kitoje.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinėje pakuotėje yra 300 (10 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių ir dozių pakuotės.

Registruotojas

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Ispanija

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EXJADE 90 mg granulės paketėlyje
EXJADE 180 mg granulės paketėlyje
EXJADE 360 mg granulės paketėlyje
deferaziroksas (*deferasiroxum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE
3. Kaip vartoti EXJADE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EXJADE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EXJADE ir kam jis vartojamas

Kas yra EXJADE

EXJADE veiklioji medžiaga yra deferaziroksas. Tai geležį sujungiantis vaistas, skirtas susikaupusiam per dideliu kiekiu geležies šalinti iš organizmo (tai vadinama geležies pertekliumi). EXJADE suriša ir likviduoja perteklinę geležį, kuri vėliau pašalinama daugiausia su išmatomis.

Kam EXJADE vartojamas

Kartotinių kraujo perpylimų gali reikėti pacientams, sergantiems kai kuriomis anemijomis (pvz., talasemija, pjautuvine anemija arba mielodisplazijos sindromu (MDS)). Tačiau kartotinai perpilant kraują gali susidaryti geležies perteklius. Taip atsitinka todėl, kad kraujyje yra geležies, o Jūsų organizmas natūraliai negali pašalinti kraujo perpylimų metu susidariusio geležies pertekliaus. Pacientams, kuriems yra nuo kraujo perpylimų nepriklausomi talasemijos sindromai, ilgainiui taip pat gali susidaryti geležies perteklius, daugiausia todėl, kad dėl sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio didėja su maistu vartojamos geležies absorbcija. Laikui bėgant, geležies perteklius gali pažeisti svarbius organus, pavyzdžiui, kepenis ar širdį. *Geležį sujungiantys* vaistai vartojami geležies pertekliui pašalinti ir sumažinti organų pažeidimo pavojų.

EXJADE skiriama 6 metų ir vyresnių pacientų, sergančių didžiąja beta talasemija, dažnų kraujo perpylimų sąlygote lėtinio geležies pertekliaus gydymui.

EXJADE taip pat skiriama lėtinio geležies pertekliaus gydymui tada, kai negalima vartoti deferoksamino arba kai šis vaistas nepakankamai veikia didžiąja beta talasemija sergantiems pacientams, kuriems geležies perteklių sąlygojo nedažni kraujo perpylimai, pacientams, kurie serga kitomis anemijomis, ir vaikams nuo 2 iki 5 metų.

EXJADE taip pat skiriama geležies pertekliaus gydymui 10 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyti talasemijos sindromai, tačiau nereikia atlikti kraujo perpylimų, ir kuriems negalima vartoti deferoksamino arba šis vaistas nesukelia pakankamo poveikio.

2. Kas žinotina prieš vartojant EXJADE

EXJADE vartoti negalima

- jeigu yra alergija deferaziroksui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu taip yra Jums, **pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti EXJADE**. Jeigu manote, kad Jums gali būti alergija, pasitarkite su gydytoju;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga;
- jeigu šiuo metu vartojate kokį kitą geležį sujungiantį vaistą.

EXJADE vartoti nerekomenduojama

- jeigu sergate pažengusios stadijos mielodisplaziniu sindromu (MDS; kurio metu sumažėja kaulų čiulpų gaminamų kraujo ląstelių skaičius) arba pažengusiu vėžiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EXJADE:

- jeigu yra inkstų arba kepenų sutrikimų;
- jeigu dėl geležies pertekliaus sutrikusi širdies veikla;
- jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas);
- jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslės ant lūpų, akių ar burnos gleivinės, lupasi oda, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai karščiavimas (sunkios odos reakcijos požymiai, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešinėsios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai);
- jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu vemiate krauju ir (ar) išmatos yra juodos;
- jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE;
- jeigu dažnai graužia rėmuo;
- jeigu Jūsų kraujo tyrime nustatomas mažas trombocitų arba baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- jeigu neryškiai matote;
- jeigu viduriuojate arba vemiate.

Jeigu kuris nors iš šių punktų tinka Jums, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas

Gydymo metu reguliariai tirs Jūsų kraują ir šlapimą. Norint įvertinti, ar EXJADE veiksmingas, bus nustatomas geležies kiekis organizme (*feritino* koncentracija kraujyje). Taip pat tyrimai bus atliekami inkstų funkcijai (kreatinino koncentracija kraujyje, baltymo kiekis šlapime) ir kepenų funkcijai (transaminazių aktyvumas kraujyje) stebėti. Gydytojas gali Jums paskirti atlikti inkstų biopsiją, jei jis/ji įtaria žymų inkstų pažeidimą. Jums taip pat gali būti atliekamas MRT (magnetinio rezonanso tyrimas) geležies kiekiui Jūsų kepenyse nustatyti. Gydytojas į tyrimų rezultatus atsižvelgs parinkdamas Jums tinkamiausią EXJADE dozę, taip pat nuspręsdamas, kada Jums reikėtų nutraukti EXJADE vartojimą.

Gydymo metu profilaktiškai kartą per metus bus tikrinama Jūsų rega ir klausa.

Kiti vaistai ir EXJADE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu:

- kitos geležį surišančios medžiagos, kuriuos negali būti vartojamos kartu su EXJADE;
- antacidiniai vaistai (vaistai naudojami rėmeniui gydyti), kurių sudėtyje yra aliuminio, ir kurių turi būti nevartojama tuo pačiu paros metu, kaip EXJADE;
- ciklosporinas (vartojamas persodinto organo atmetimui išvengti arba kitiems sutrikimams, pvz., reumatoidiniam artritui ar atopiniam dermatitui, gydyti);
- simvastatinas (vartojamas cholesterolio koncentracijai mažinti);
- tam tikri skausmą malšinantys vaistai ar vaistai nuo uždegimo (pvz., aspirinas, ibuprofenas, kortikosteroidai);
- geriamieji bisfosfonatai (vartojami osteoporozei gydyti);
- antikoagulantai (vartojami kraujo krešulių profilaktikai ar gydymui);
- hormoniniai kontraceptiniai vaistai (nėštumui išvengti);
- bepridilis, ergotaminas (vartojamas širdies problemoms ir migrenai gydyti);
- repaglinidas (vartojamas diabetui gydyti);
- rifampicinas (vartojamas tuberkulozei gydyti);
- fenitoinas, fenobarbitalis, karbamazepinas (vartojami epilepsijai gydyti);
- ritonaviras (vartojamas ŽIV infekcijai gydyti);
- paklitakselis (vartojamas vėžiui gydyti);
- teofilinas (vartojamas kvėpavimo ligoms, tokioms kaip astma, gydyti);
- klozapinas (vartojamas psichikos ligoms, tokioms kaip šizofrenija, gydyti);
- tizanidinas (vartojamas raumenų atpalaidavimui);
- cholestiraminas (vartojamas cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- busulfanas (vartojamas prieš atliekant kaulų čiulpų transplantaciją, siekiant sunaikinti paciento kaulų čiulpus);
- midazolamas (vartojamas nerimui ir (arba) miego sutrikimui palengvinti).

Gali būti reikalingi papildomi tyrimai kai kurių iš šių vaistų kiekio kraujyje sekimui.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

65 metų ir vyresni pacientai gali vartoti tokias pačias EXJADE dozes kaip ir kiti suaugusieji.

Senyviems pacientams, lyginant su jaunesniais, gali pasireikšti daugiau šalutinių reiškinių (ypatingai viduriavimo atvejų). Šiuos pacientus gydytojas turi atidžiai stebėti dėl šalutinių reiškinių, dėl kurių gali prireikti koreguoti vaisto dozę.

Vaikams ir paaugliams

EXJADE gali vartoti vaikai ir paaugliai ir 2 metų ir vyresni, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, taip pat vaikai ir paaugliai ir 10 metų bei vyresni, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai. Vaikui augant gydytojas koreguos vaisto dozę.

EXJADE nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėščiosioms EXJADE nerekomenduojama vartoti, išskyrus būtinus atvejus.

Jei šiuo metu vartojate hormoninių kontraceptikų nėštumui išvengti, Jums reikia taikyti papildomą arba kitokį kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą), nes EXJADE gali sumažinti hormoninių kontraceptikų efektyvumą.

Gydymo EXJADE metu nerekomenduojama žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu išgėrus EXJADE Jums svaigsta galva, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ir mechanizmų, kol vėl nesijausite normaliai.

EXJADE sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EXJADE

Gydymą EXJADE prižiūrės gydytojas, kuris turi kraujo perpylimų sukulto geležies pertekliaus gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek EXJADE vartoti

EXJADE dozė priklauso nuo pacientų kūno svorio. Gydytojas apskaičiuos, kokios dozės Jums reikia, ir pasakys, kiek paketėlių gerti kiekvieną dieną.

- Įprastinė EXJADE granulių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 14 mg kilogramui kūno svorio. Gydytojas, atsižvelgdamas į individualius Jūsų gydymo poreikius, gali rekomenduoti didesnę arba mažesnę pradinę dozę.
- Įprastinė EXJADE granulių paros dozė gydymo pradžioje pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, yra 7 mg kilogramui kūno svorio.
- Atsižvelgdamas į gautą atsaką į gydymą, gydytojas vėliau gali koreguoti dozę, ją padidindamas ar sumažindamas.
- Didžiausia rekomenduojama EXJADE granulių paros dozė yra:
 - pacientams, kuriems reguliariai perpilamas kraujas, yra 28 mg kilogramui kūno svorio,
 - suaugusiems pacientams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 14 mg kilogramui kūno svorio,
 - vaikams ir paaugliams, kuriems kraujas perpilamas nereguliariai, – 7 mg kilogramui kūno svorio.

Kai kuriose šalyse deferasiroksas gali būti tiekiamas kitų gamintojų disperguojamųjų tablečių farmacine forma. Jei keičiate tokias disperguojamąsias tabletes į EXJADE granules, Jūsų vartojama vaisto dozė pasikeis. Gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą dozę ir nurodys, kiek granulių vartoti kiekvieną dieną.

Kada vartoti EXJADE

- Gerkite EXJADE kartą per parą, kasdien, visada maždaug tuo pačiu dienos metu.
- EXJADE granules gerkite arba nevalgę, arba lengvo užkandžio metu.

Jeigu EXJADE visada gersite tuo pačiu dienos metu, taip pat bus lengviau atsiminti, kada reikia išgerti vaisto.

EXJADE granulės turi būti vartojamos suberiant visą dozę į minkštą maistą, pvz. jogurtą ar obuolių tyrę (trintus obuolius). Maistas turi būti suvartotas nedelsiant ir visas. Nelaikykite jo vėlesniam vartojimui.

Kiek laiko vartoti EXJADE

Gerkite EXJADE kasdien tiek laiko, kiek nurodys gydytojas. Tai ilgas gydymas, kuris gali trukti kelis mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog vaistas sukelia norimą poveikį (taip pat žr. 2 skyrių: „Gydymo EXJADE veiksmingumo stebėjimas”).

Jeigu iškilo klausimų dėl EXJADE vartojimo trukmės, pasitarkite su gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę EXJADE dozę?

Jeigu išgėrėte per daug EXJADE ar kas nors netyčia išgėrė Jūsų granulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vykite į ligoninę. Parodykite gydytojui granulių pakuotę. Gali prireikti skubios medicininės pagalbos. Gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, tokie kaip pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas bei inkstų ar kepenų sutrikimai, kurie gali būti sunkūs.

Pamiršus pavartoti EXJADE

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją tą pačią dieną iškart prisiminę. Kitą dozę gerkite kaip įprasta. Kitą dieną negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą granulių dozę.

Nustojus vartoti EXJADE

Nenustokite vartoti EXJADE tol, kol nepasakys gydytojas. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, geležies perteklius nebebus šalinamas iš organizmo (taip pat žr. ankstesnę pastraipą „Kiek laiko vartoti EXJADE“).

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dauguma nepageidaujamų reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir toliau gydant paprastai išnyksta per kelias dienas ar savaites.

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, jam pasireiškus reikia skubios medicininės pagalbos.

Šis šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) arba retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar prasideda dusulys ir galvos svaigimas, ar atsiranda patinimų, daugiausiai veido ir gerklės (sunkios alerginės reakcijos simptomai),
- Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: išbėrimas, raudona oda, susidaro pūslių ant lūpų, akių ar burnos ertmės gleivinių, pasireiškia odos lupimasis, aukšta temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėję limfmazgiai, (sunkių odos reakcijų požymiai),
- Jeigu pastebite, kad ryškiai sumažėjo šlapimo išsiskyrimas (inkstų sutrikimo simptomas),
- Jeigu kartu pasireiškia mieguistumas, viršutinės dešinėsios pilvo dalies skausmas, oda ar akys pasidaro geltonos ar geltonesnės, o šlapimas - tamsus (kepenų sutrikimo simptomai),
- Jeigu pasunkėja mąstymas, informacijos įsiminimas ar sprendimų priėmimas, sumažėja budrumas, sutrinka sąmonė arba labai padidėja mieguistumas nei pasireiškia energijos stoka (padidėjusio amoniako kiekio kraujyje požymiai, kurie gali būti susiję su kepenų ar inkstų veiklos sutrikimais, galintys sukelti galvos smegenų funkcijos pokyčius),
- Jeigu vemiate krauju ir (ar) išmatos yra juodos,
- Jeigu dažnai skauda pilvą, ypač po valgio ar išgėrus EXJADE,
- Jeigu dažnai graužia rėmuo,
- Jeigu dalinai sutrinka regėjimas,
- Jeigu atsiranda stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas),

nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuris šalutinis poveikis gali tapti sunkus.

Šis šalutinis poveikis yra nedažnas.

- Jeigu pradėjote matyti neryškiai ar lyg per miglą,
- Jeigu blogiau girdite,

kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Inkstų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, meteorizmas, vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas
- Išbėrimas
- Galvos skausmas
- Pakitę kepenų veiklos tyrimų rodikliai
- Niežulys
- Pakitę šlapimo tyrimo rodikliai (šlapime nustatoma baltymo)

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Galvos svaigimas
- Karščiavimas
- Ryklės skausmas
- Rankų ir kojų tinimas
- Pakitusi odos spalva
- Nerimas
- Sutrikęs miegas
- Nuovargis

Jei kuris iš šių reiškinių yra sunkus, kreipkitės į gydytoją.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- Kraujo ląstelių, susijusių su kraujo krešėjimu, skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija), raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pasunkėjusi mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija) ar visų skirtingų rūšių kraujo ląstelių skaičiaus trūkumas (pancitopenija)
- Plaukų slinkimas
- Akmenys inkstuose
- Sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas
- Skrandžio ar žarnyno sienos įplyšimas, kuris gali būti skausmingas ir sukelti pykinimą
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (pankreatitas)
- Pakitęs rūgščių kiekis kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EXJADE

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant paketėlio ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Jeigu pakuotė sugadinta ar pažeista, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EXJADE sudėtis

Veiklioji medžiaga yra deferaziroksas.

- Kiekviename EXJADE 90 mg granulių paketylyje yra 90 mg deferazirokso.
- Kiekviename EXJADE 180 mg granulių paketylyje yra 180 mg deferazirokso.
- Kiekviename EXJADE 360 mg granulių paketylyje yra 360 mg deferazirokso.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krosповидonas, povidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir poloksameras.

EXJADE išvaizda ir kiekis pakuotėje

EXJADE tiekama granulių forma, kaip baltos arba beveik baltos granulės paketylyje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 30 paketylių.

Gali būti tiekiamos ne visų stiprumų pakuotės.

Registruotojas

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Airija

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.